

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**NEUROCISTICERCOSE E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL  
ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL:  
UM ESTUDO EM UMA COORTE DE 731 PACIENTES COM EPILEPSIA**

THAÍS LEITE SECCHI

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**NEUROCISTICERCOSE E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL  
ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL:  
UM ESTUDO EM UMA COORTE DE 731 PACIENTES COM EPILEPSIA**

THAÍS LEITE SECCHI

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências  
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul, Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2021

### CIP - Catalogação na Publicação

Secchi, Thaís Leite  
NEUROCISTICERCOSE E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL  
MESIAL ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL: UM ESTUDO EM  
UMA COORTE DE 731 PACIENTES COM EPILEPSIA / Thaís  
Leite Secchi. -- 2021.  
72 f.  
Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Epileptogênese. 2. Epilepsia focal. 3. Injúria  
precipitante inicial. 4. Esclerose hipocampal. 5.  
Neurocisticercose. I. Bianchin, Marino Muxfeldt,  
orient. II. Título.

*Sábio é aquele que conhece os limites da própria ignorância.*

*Sócrates*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin, por todo auxílio, dedicação e ensinamentos ao longo desses anos.

Aos meus preceptores da residência médica do HCPA por todos os ensinamentos em Neurologia, essa especialidade tão fascinante e desafiadora.

À equipe da Neurovascular do HCPA, por fazerem eu me apaixonar por essa subespecialidade. Obrigada pelos ensinamentos ao longo desses anos. Vocês sempre serão meus exemplos.

À minha família, pelo incentivo e amor incondicional.

## RESUMO

**Base teórica:** A epilepsia é uma doença neurológica frequente, caracterizada por uma predisposição para gerar crises epiléticas espontâneas e tem inúmeras consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais. A epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal (ELTM-EH) é a epilepsia focal mais comum em adultos e a neurocisticercose (NCC), causada pela infecção da *Taenia solium* no sistema nervoso central (SNC), é um dos agentes etiológicos mais comuns de epilepsia focal. A patogênese da ELTM-EH não é completamente elucidada, sendo a teoria mais aceita de o dano hipocampal estar associado a um insulto precipitante inicial (IPI). Os IPIs mais estudados são traumatismo craniano, crise convulsiva febril prolongada e infecções bacterianas e virais do SNC. Recentemente, estudos têm sugerido uma possível relação entre NCC e ELTM-EH e que a infecção pelo cisticerco no SNC pode atuar como um IPI, contribuindo para o desenvolvimento da ELTM-EH.

**Objetivo:** Estudar a prevalência de NCC, suas características e uma possível associação entre NCC e ELTM-EH em uma coorte de pacientes com epilepsia.

**Métodos:** Neste estudo, foi realizada revisão dos prontuários de 731 pacientes com epilepsia acompanhados no ambulatório de epilepsia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), durante o período de 2019 e 2020. Neste ambulatório, todos os pacientes são atendidos pelo menos uma vez por ano e, portanto, todos os pacientes com diagnóstico de epilepsia que estão em acompanhamento foram incluídos neste estudo. Foram estudados os aspectos clínicos, eletrofisiológicos e de neuroimagem desses pacientes.

**Resultados:** De 731 pacientes, 42 (5,75%) tinham NCC. As lesões de NCC foram mais frequentes em mulheres, ocorrendo em 33 (78,6%) pacientes do sexo feminino e somente em 09 pacientes do sexo masculino (21,4%) ( $p=0,001$ ). A NCC ocorreu com frequência significativamente maior em pacientes que começaram com epilepsia mais tarde na vida ( $p=0,025$ ), em pacientes mais velhos ( $p<0,001$ ) e em pacientes que tiveram mais tempo de epilepsia ( $p=0,015$ ). Uma causa pós-infecciosa de epilepsia que não NCC foi observada em 45 (6,2%) pacientes. Outras causas de epilepsia focal foram epilepsia pós-AVC, observada em

36 (4,9%) pacientes, e epilepsia associada à malformação vascular, observada em 10 (1,4%) pacientes. Dos 731 pacientes, 93 (12,7%) apresentaram ELTM-EH, sendo que a NCC estava presente em 25 (26,9%) desses pacientes. Dos 638 pacientes com outros tipos de epilepsia exceto ELTM-EH, NCC foi observado em apenas 17 (2,7%) deles. Essa proporção foi quase dez vezes menor do que a proporção de NCC observada em pacientes com ELTM-EH (O.R.=14,29; IC 95%=7,13-33,33;  $p<0,0001$ ).

**Conclusão:** Esse estudo demonstra uma associação significativa de NCC e ELTM-EH, uma observação que concorda com a hipótese de que a infecção pelo cisticerco no SNC pode contribuir com o desenvolvimento de ELTM-EH em muitos pacientes. Desse modo, em áreas endêmicas para NCC, os pacientes com epilepsia devem idealmente ser avaliados por meio de tomografia computadorizada (TC) de crânio, para investigação de lesões calcificadas de NCC (NCCc), e com ressonância magnética (RM) de crânio, para investigação de esclerose hipocampal (EH), além da avaliação dos aspectos clínicos e do exame eletroencefalográfico.

**Palavras chave:** Epileptogênese; epilepsia focal; injúria precipitante inicial; esclerose hipocampal; neurocisticercose.

## ABSTRACT

**Background:** Epilepsy is a frequent neurological disease, characterized by a predisposition to generate spontaneous epileptic seizures and has numerous neurobiological, cognitive, and psychosocial consequences. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) is the most common form of focal epilepsies in adults and neurocysticercosis (NCC), caused by *Taenia solium* infection of the central nervous system (CNS), is one of the most common etiological agents of focal epilepsy. The pathogenesis of MTLE-HS is not fully elucidated, and the most accepted theory is that hippocampal damage is associated with an initial precipitating insult (IPI). The most studied IPIs are head trauma, prolonged febrile seizures, and bacterial and viral infections of the CNS. Recently, studies have suggested a possible association between NCC and MTLE-HS and that CNS cysticercus infection can act as an IPI, contributing to the development of MTLE-HS.

**Objective:** To study the prevalence of NCC, its characteristics and a possible association between NCC and MTLE-HS in a cohort of patients with epilepsy.

**Methods:** In this study, a review of charts of 731 patients with epilepsy followed at the epilepsy outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre was carried out, between 2019 and 2020. In this clinic, all patients are evaluated at least once a year and therefore all patients diagnosed with epilepsy who are being followed up were included in this study. The clinical, electrophysiological and neuroimaging aspects of these patients were studied.

**Results:** Among 731 patients, 42 (5.75%) had NCC. NCC lesions were more frequent in women, occurring in 33 (78.6%) female patients and in only 09 male patients (21.4%) ( $p=0.001$ ). NCC also occurred significantly more frequently in patients who started with epilepsy later in life ( $p=0.025$ ), in older patients ( $p<0.001$ ) and in patients who had a longer history of epilepsy ( $p=0.015$ ). A post infectious cause of epilepsy other than NCC was observed in 45 (6.2%) patients. Other causes of focal epilepsy were post-stroke epilepsy, observed in 36 (4.9%) patients, and epilepsy associated with vascular malformation, observed in 10 (1.4%) patients. Of the 731 patients, 93 (12.7%) had MTLE-HS and NCC was present in 25 (26.9%) of these patients. Of 638 patients with other types of epilepsy except



MTLE-HS, NCC was seen in only 17 (2.7%) of them. This proportion was almost ten times smaller than the proportion of NCC observed in patients with MTLE-HS (OR=14.29; 95% CI=7.13-33.33;  $p<0.0001$ ).

**Conclusion:** This study demonstrates a significant association of NCC and MTLE-HS, an observation that agrees with the hypothesis that CNS cysticercus infection may contribute to the development of MTLE-HS in many patients. Thus, in NCC-endemic areas, patients with epilepsy should ideally be evaluated with cranial computed tomography scan, for investigation NCC calcified lesions (cNCC), and with magnetic resonance imaging, for evaluating hippocampal sclerosis (HS), in addition to clinical and electrophysiological assessment.

**Key Words:** Epileptogenesis; focal epilepsy; initial precipitating injury; hippocampal sclerosis; neurocysticercosis.

## LISTA DE FIGURAS DA TESE

<b>Figura 01</b> - Diagrama de estratégias para localizar e selecionar informações .....	16
<b>Figura 02</b> - Fluxograma da ILAE para classificação da epilepsia .....	18
<b>Figura 03</b> - Fluxograma da ILAE para classificação das crises epiléticas .....	19
<b>Figura 04</b> - Imagens de RM demonstrando presença de esclerose hipocampal à esquerda .....	22
<b>Figura 05</b> - EEG realizado em pacientes com ELTM, demonstrando atividade delta rítmica intermitente .....	24
<b>Figura 06</b> - Ciclo de vida da <i>Taenia solium</i> .....	26
<b>Figura 07</b> - Imagens de RM e TC de crânio evidenciando a forma parenquimatosa da infecção do SNC pelo cisticerco .....	27
<b>Figura 08</b> - Critérios diagnósticos da NCC.....	28
<b>Figura 09</b> - Marco conceitual dos estágios demonstrando como a NCC pode estar associada à ELTM-EH.....	32

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

**Figure 01** - Distribution of Electroclinical Syndromes and Epilepsy Etiology..... 63

**Figure 02** - Distribution of patients with neurocysticercosis ..... 64

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

<b>Table 01</b> – Demographic Variables .....	59
<b>Table 02</b> – Demographic Variables – only patients with neuroimaging.....	60
<b>Table 03</b> - Classification of cases according to electroclinical syndromes and epilepsy etiology .....	61
<b>Table 04</b> - MTLE-HS according with NCC .....	62

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNS	Central nervous system
EEG	Eletroencefalograma
EH	Esclerose hipocampal
ELT	Epilepsia do lobo temporal
ELTM	Epilepsia do lobo temporal mesial
ELTM-EH	Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HS	Hippocampal sclerosis
ILAE	International League Against Epilepsy
IPI	Injúria precipitante inicial
MTLE-HS	Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis
NCC	Neurocisticercose
NCCc	Neurocisticercose calcificada
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
TIRDA	Temporal intermittent rhythmic delta activity
VEEG	Video-eletroencefalograma

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 EPILEPSIA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL .....</b>	<b>21</b>
<b>2.4 NEUROCISTICERCOSE.....</b>	<b>25</b>
<b>2.5 NEUROCISTICERCOSE E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL.....</b>	<b>30</b>
<b>3. MARCO CONCEITUAL .....</b>	<b>32</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>33</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
<b>5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....</b>	<b>34</b>
<b>5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....</b>	<b>34</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>
<b>7. ARTIGO.....</b>	<b>40</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>65</b>
<b>9. ANEXOS E/OU APÊNDICES .....</b>	<b>67</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns, com prevalência mundial de 6,38 para cada 1.000 pessoas e taxa de incidência de 61,44 por 100.000 pessoas-ano (FIEST, 2017). Caracteriza-se por uma predisposição duradoura para gerar crises epiléticas espontâneas e sua incidência é maior em crianças e em grupos de pessoas de idade avançada (DEVINSKY, 2018). A epilepsia é um complexo de sintomas com múltiplos fatores de risco e uma forte predisposição genética, em vez de uma condição com uma única expressão e causa. As comorbidades são cada vez mais reconhecidas como importantes marcadores etiológicos e prognósticos da epilepsia.

Existe uma associação bem conhecida entre carência de recursos humanos e a prevalência de doenças crônicas comuns. Aproximadamente 80% das pessoas com epilepsia vivem em países de baixa e média renda e mais de 75% dessas pessoas com epilepsia ativa não são tratadas adequadamente (ESPINOSA-JOVEL, 2018; PICKRELL, 2015). A epilepsia deve ser uma prioridade de saúde global, especialmente porque há tratamentos com boa relação custo-benefício, que podem reduzir substancialmente a morbidade, a incapacidade e a mortalidade. Identificar as associações entre a epidemiologia da doença e a baixa condição socioeconômica é importante para compreender a etiologia da doença, planejar a prestação de serviços de saúde e reduzir as desigualdades existentes no tratamento oferecido aos pacientes.

A neurocisticercose (NCC) é uma das infecções parasitárias mais comuns do sistema nervoso central (SNC) humano, cuja forma mais comum envolve a infecção do parênquima cerebral com a forma larval da *Taenia solium* (GARCIA, 2018). Caracteriza-se por ser uma doença pleomórfica com diversas manifestações clínicas. Apesar da alta prevalência em determinadas regiões, a NCC continua sendo uma doença tropical negligenciada e mesmo com o seu impacto global substancial, os dados são limitados para uma avaliação precisa da sua distribuição e transmissão. No entanto, a conscientização sobre a cisticercose vem aumentando e órgãos, como a Organização Pan-americana de Saúde, propuseram estratégias aprimoradas para o controle da teníase e da cisticercose (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016). Uma relação causal entre a infecção da NCC e o desenvolvimento de epilepsia em indivíduos infectados é reconhecida e descrita, porém muitas questões seguem não respondidas e ainda

existem muitas limitações nos estudos epidemiológicos. As crises epiléticas são os sintomas neurológicos mais comuns associados à essa patologia, ocorrendo em até 70% dos pacientes sintomáticos (GARCIA, 2014).

A epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal (ELTM-EH) é um dos tipos mais frequentes de epilepsia focal e a NCC é um dos agentes etiológicos mais comuns de epilepsia focal (BIANCHIN, 2017). Em centros de cirurgia de epilepsia, têm-se observado uma incidência anormalmente alta de lesões calcificadas características de neurocisticercose (NCCc) em tomografias computadorizadas de crânio de pacientes com ELTM-EH. Dessa forma, supõe-se que possa haver uma relação patogênica entre os dois distúrbios, com a suspeita que a NCC talvez atue como uma injúria precipitante inicial (IPI), podendo causar dano hipocampal e, possivelmente, ELTM-EH (BIANCHIN, 2015; SINGH, 2018). Entre os possíveis mecanismos podemos citar o das crises repetitivas que poderia levar ao desenvolvimento de ELTM-EH, mesmo que a cisticercose esteja localizada fora do lobo temporal. Outro mecanismo possível é que os cisticercos possam levar a respostas inflamatórias variáveis e a danos no hipocampo em pacientes com alguma predisposição genética ainda desconhecida (NASH, 2015).

Considerando que a NCC é uma doença endêmica em diversas regiões do mundo, inclusive no Brasil, e que a ELTM-EH é um dos tipos mais frequentes de epilepsia focal, sendo também a forma mais prevalente de epilepsia resistente a medicamentos (JOBST, 2015), o estudo de uma possível associação entre a neurocisticercose e a epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal pode auxiliar na elucidação de como essa infecção parasitária do SNC pode contribuir sobre o desenvolvimento da ELTM-EH.



## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações**

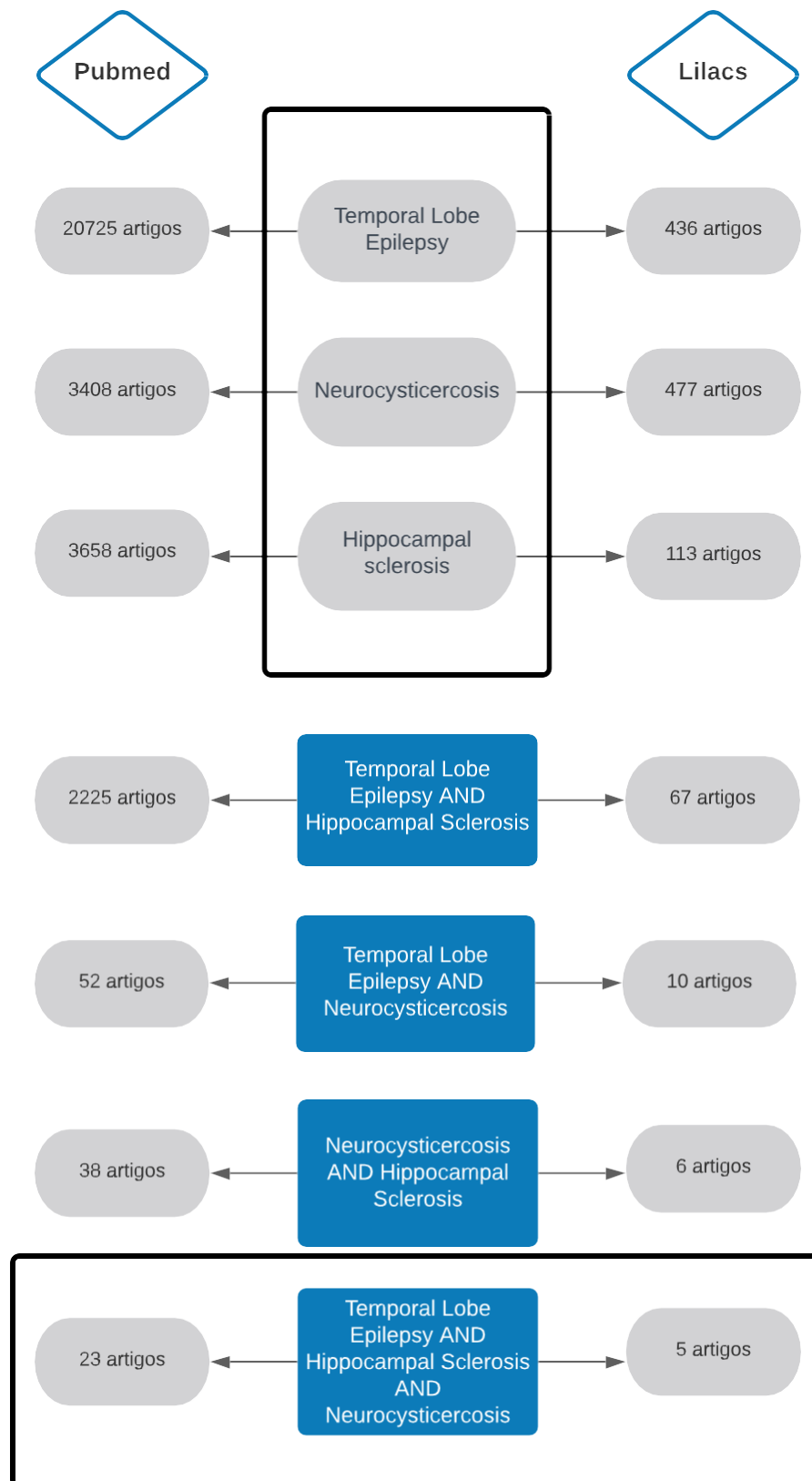
Essa revisão de literatura está focada no estudo dos mecanismos fisiopatológicos e no impacto da neurocisticercose no desenvolvimento da epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. A estratégia de busca envolveu as bases de dados do PubMed e LILACs, sem período delimitado.

Foram realizadas buscas através dos termos “temporal lobe epilepsy”, “neurocysticercosis”, “hippocampal sclerosis”, suas variações e combinações, conforme apresentado na Figura 01. Para a escolha dos artigos, utilizou-se o marcador AND entre os termos na busca nas bases de dados.

A bibliografia de artigos selecionados também foi examinada, e os resultados de estudos relevantes adicionais foram incorporados a presente revisão.

O resultado obtido dessa pesquisa está exposto abaixo:

**Figura 01: Diagrama de estratégias para localizar e selecionar informações**



*Fonte: autora*

## 2.2 Epilepsia

A epilepsia é um distúrbio neurológico frequente, afetando aproximadamente 70 milhões de pessoas no mundo (FIEST, 2017; THIJS, 2019). Estima-se que uma porção significativa desses pacientes com epilepsia vivam em países em desenvolvimento, correspondendo a cerca de 1,5% da população nesses países. Sua incidência tem distribuição bimodal, com maior risco nas crianças e nos grupos de idade avançada (FISHER, 2014; PICKRELL, 2015).

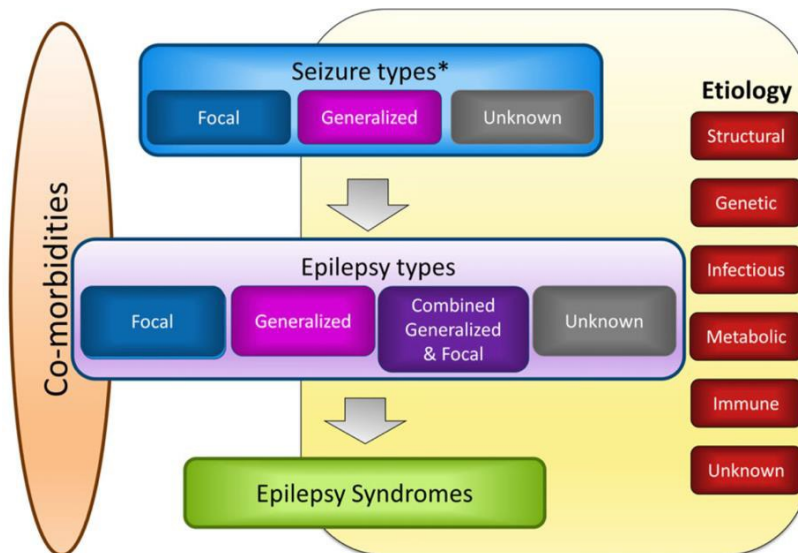
A definição de epilepsia é ampla, considerando suas diversas etiologias e manifestações clínicas. Em 2005, Fisher *et al.* (FISHER, 2005) descreveram como um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição. Os mecanismos de epileptogênese são complexos e incluem alterações em processos que envolvem a expressão gênica, a produção de proteínas e sua conectividade, assim como a inflamação (MANFORD, 2017). Estudos recentes em pacientes com epilepsia evidenciaram que a micróglia e os astrócitos, por meio da liberação de citocinas inflamatórias, podem alterar a excitabilidade neuronal, aumentando a probabilidade do aparecimento das crises epiléticas (HIRAGI; IKEGAYA; KOYAMA, 2018; VERHOOG, 2020).

As crises epiléticas são distúrbios paroxísticos causados por atividade neuronal cortical anormalmente excessiva e autolimitada, que resulta em sintoma ou sinal somatossensorial, motor, visual, autonômico e/ou alteração no estado de consciência do paciente, dependendo da área cerebral acometida. A manifestação clínica da crise epilética é decorrente da disfunção cerebral causada pelo desequilíbrio entre os estados de excitabilidade e de inibição sobre os circuitos neuronais (PICKRELL, 2015; YUEN; KEEZER; SANDER, 2018). Dessa forma, ela não é específica para cada etiologia. A semiologia ictal e os achados no eletroencefalograma (EEG) podem ser semelhantes independente do fator causal. Todavia, o tratamento e o prognóstico serão direcionados pelo diagnóstico fisiopatológico e etiológico.

Em 2017, a *International League Against Epilepsy* (ILAE) (SCHEFFER, 2017) adotou uma nova classificação e terminologia para as crises epiléticas e para o diagnóstico de epilepsia. Ela fundamenta-se nos seguintes níveis: 1- tipo de crise; 2- tipo de epilepsia; 3- síndrome epilética. Para cada nível, leva-se em consideração as manifestações clínicas, os

achados do EEG e dos estudos de neuroimagem, juntamente com as comorbidades do paciente e com exames de investigação da etiologia subjacente da epilepsia, entre eles cabe ressaltar a pesquisa de doenças genéticas, autoimunes e infecciosas (Figura 02).

**Figura 02: Fluxograma da ILAE para classificação da epilepsia**



*Fonte: SCHEFFER et al., 2017*

No primeiro nível da classificação, assume-se que o diagnóstico de crise epilética já foi realizado, tendo sido realizado o diagnóstico diferencial das crises não-epiléticas, como por exemplo os episódios sincopais ou migranosos, entre outros. Nesse nível é fundamental o reconhecimento de como a crise epilética se inicia. Ela será categorizada em início focal, início generalizado ou início desconhecido (Figura 03).

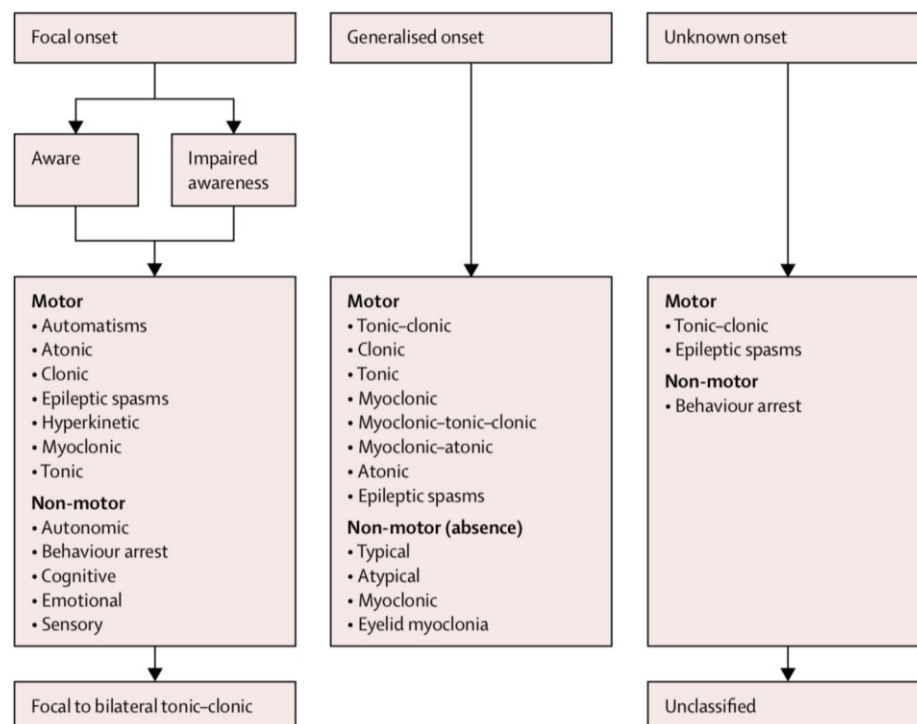
As crises de início focal são originadas em circuitos neuronais limitados a um hemisfério cerebral e os padrões de propagação são consistentes em cada tipo de crise, podendo envolver o hemisfério ipsilateral e/ou contralateral. Essas crises são subdivididas ainda de acordo com o nível de consciência, se estiver alterado ou não, e de acordo com a manifestação clínica inicial entre motoras e não-motoras.

As crises de início generalizado originam-se de circuitos neuronais distribuídos bilateralmente e com rápida propagação. Esses circuitos bilaterais podem incluir estruturas

corticais e subcorticais, mas não incluem necessariamente todo o córtex. Elas também são subdivididas em crises motoras e não-motoras (SCHEFFER, 2017; THIJS, 2019).

Nos casos em que não for possível classificar nas categorias anteriores, de início focal ou generalizado, as crises são definidas como de início desconhecido.

**Figura 03: Fluxograma da ILAE para classificação das crises epiléticas**



Fonte: THIJS et al., 2019

O segundo nível da classificação é o tipo de epilepsia. Nessa etapa, assume-se que o paciente tenha o diagnóstico firmado de epilepsia. Define-se como epilepsia as seguintes condições: (i) pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ocorrendo com mais de 24 horas de intervalo; (ii) uma crise epilética não provocada e uma probabilidade de novas crises epiléticas de pelo menos 60%, ocorrendo nos próximos 10 anos; (iii) diagnóstico de uma síndrome epilética. Esse estágio subdivide-se em focal, generalizada, focal e generalizada combinada e desconhecida (FISHER, 2014; SCHEFFER, 2017).

O terceiro nível compreende as síndromes epiléticas. Essa classificação é baseada em características que incluem idade típica de início, tipos de crise e achados eletroencefalográficos e de neuroimagem que, quando consideradas em conjunto, permitem o diagnóstico específico de uma síndrome epilética. A sua identificação é útil uma vez que poderá direcionar a investigação para as etiologias específicas e auxiliar na escolha da terapêutica mais adequada (FISHER, 2017; THIJIS, 2019).

A investigação da etiologia da epilepsia é outro ponto importante a ser abordado dentro da classificação atual da ILAE. Ela é dividida em seis subgrupos: estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imune e desconhecida (SCHEFFER, 2017; VEZZANI, 2016). Pode acontecer de um paciente apresentar mais de uma causa etiológica. A identificação de uma causa estrutural requer estudos de neuroimagem apropriados, especialmente de ressonância magnética (RM) com protocolos específicos, uma vez que existem associações bem reconhecidas de epilepsias com alterações estruturais, como é o caso da ELTM-EH. A localização geográfica do paciente é imprescindível na investigação da etiologia da epilepsia, considerando que doenças parasitárias, como a NCC, estão entre os fatores de risco evitáveis mais comuns para epilepsia (CHEN, 2018). A incorporação da investigação etiológica na nova classificação é relevante, em razão das potenciais implicações no tratamento e prognóstico dos pacientes.

A epilepsia raramente permanece isolada e a presença de comorbidades é comum, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes epiléticos. As condições psiquiátricas, os distúrbios cognitivos e os comportamentais, assim como as condições somáticas têm sido associadas à epilepsia. A prevalência de algumas comorbidades é de até oito vezes maior em pessoas com epilepsia do que na população em geral. O diagnóstico das comorbidades é importante visto que a eficácia e a tolerabilidade dos medicamentos anticonvulsivantes costumam ser afetadas por essas condições (KEEZER, 2016; YUEN, 2018).

O objetivo do tratamento da epilepsia é o controle das crises epiléticas e, conseqüentemente, a melhora na qualidade de vida do paciente e a redução da morbimortalidade associada às crises. A epilepsia é considerada resolvida em indivíduos que tinham uma síndrome de epilepsia autolimitada ou para aqueles que permanecerem sem crises epiléticas nos últimos 10 anos, sem fazer uso de medicação anticonvulsivante nos últimos 5 anos (DEVINSKY, 2015, 2018). Estudos apontam que mais da metade dos pacientes com

epilepsia permanecem com crises epiléticas a despeito do uso da medicação anticonvulsivante. Dentre os fatores associados, foi identificado que residir sozinho, estar desempregado e viver em famílias de baixa renda conferia um maior risco para a persistência das crises nesses pacientes (LAMBERINK, 2017; TIAN, 2018).

A escolha da medicação anticonvulsivante é influenciada por características individuais, como idade, sexo, potencial para engravidar, comorbidades e pela classificação da epilepsia (MOSHÉ, 2015; NICE, 2021). A epilepsia farmacorresistente é definida pela persistência das crises epiléticas a despeito do uso adequado de dois esquemas de medicações anticonvulsivantes apropriados para o paciente. Estima-se que até um terço dos pacientes têm epilepsia farmacorresistente. Entretanto, é possível que esse número esteja superestimado, considerando tratamentos inadequados e a baixa adesão medicamentosa em alguns casos. Dessa maneira, frente a essa situação, deve-se garantir que o diagnóstico esteja correto e descartar todas as possibilidades de falha do tratamento. Caso o diagnóstico for confirmado, os tratamentos não farmacológicos, incluindo o procedimento cirúrgico, devem ser considerados (KALILANI, 2018; MULA, 2019).

A eficácia da cirurgia depende da etiologia subjacente, da localização e do delineamento da zona epileptogênica, além da experiência do neurocirurgião. O protótipo do paciente candidato a cirurgia é o paciente com ELTM-EH unilateral, com taxas livres de crises após a cirurgia superiores à 50% em longo prazo (JEHI, 2015; MATHON, 2017).

### **2.3 Epilepsia do Lobo Temporal Mesial associada à Esclerose Hipocampal**

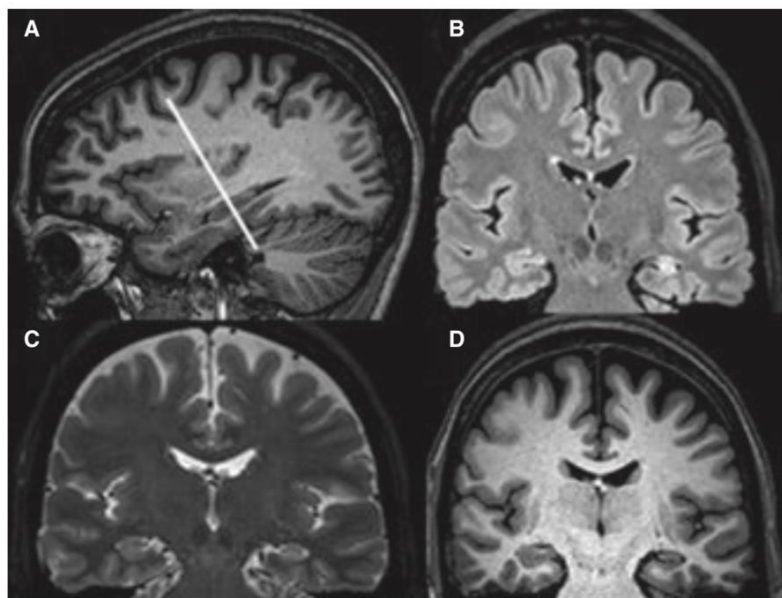
A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a epilepsia focal mais comum em adultos. Conforme a semiologia da crise e os achados nos exames complementares, ela é subdividida em duas categorias: mesial e neocortical. O início ictal no hipocampo é responsável por cerca de 80% de todas as crises do lobo temporal (BLÜMCKE, 2013; LABATE, 2011).

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) frequentemente está associada à esclerose hipocampal (EH), que é caracterizada por atrofia e gliose de estruturas como o hipocampo, amígdala, giro parahipocampal, uncus e córtex entorrinal. Os achados anatomopatológicos característicos são perda de neurônios excitatórios e inibitórios, reorganização sináptica e alterações na função e estrutura das células da glia (WALKER, 2015). Atualmente, são

conhecidos, pelo menos, quatro padrões anatomopatológicos distintos de EH e estudos sugerem uma correlação desses achados com os desfechos clínicos do paciente com ELTM-EH (BLÜMCKE, 2012, 2013; BLÜMCKE; SPREAFICO, 2012).

Na prática clínica, a investigação da EH é realizada normalmente através da RM, mediante a identificação de alteração na morfologia do hipocampo em imagens ponderadas em T1 e pelo aumento da intensidade do sinal em imagens ponderadas em T2, além da utilização de *softwares* de volumetria do hipocampo (MALMGREN, 2012) (Figura 04). A realização da neuroimagem em protocolos específicos e a sua interpretação por radiologistas experientes é de extrema importância para o diagnóstico correto. Dados da literatura apontam que até aproximadamente metade dos casos de lesões epileptogênicas focais não são diagnosticadas quando são realizados exames de RM em protocolo padrão e as imagens interpretadas por radiologistas inexperientes (CENDES, 2016; LAMBERINK, 2020). Portanto, nas situações de alta suspeição de EH e neuroimagem com laudo normal, deve-se considerar a realização de novas aquisições em aparelhos de RM com imagens de alta definição e com protocolos específicos para investigação de epilepsia.

**Figura 04: Imagens de RM demonstrando presença de esclerose hipocampal à esquerda**



(A) T1 sagital demonstrando a orientação das imagens coronais perpendicular ao eixo do hipocampo. (B) FLAIR coronal ilustrando a atrofia e a hiperintensidade T2 na região do hipocampo esquerdo. (C) e (D) T2 e T1 coronal confirmando as imagens FLAIR. **Fonte:** MALMGREN, 2012



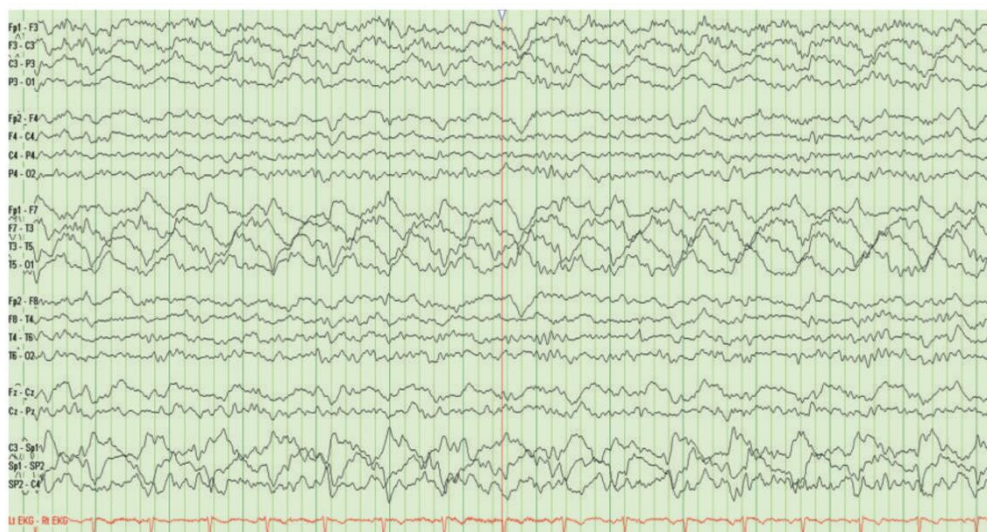
Embora os mecanismos patogênicos do desenvolvimento da EH não sejam totalmente compreendidos, evidências sugerem que um dano cerebral inicial, designado incidente precipitante inicial (IPI), seja responsável pelas alterações estruturais no hipocampo. Os IPIs mais estudados são traumatismo craniano, crise convulsiva febril prolongada e infecções bacterianas e virais do SNC. Mais recentemente, alguns estudos têm sugerido que também a NCC pode agir como um IPI, causando dano hipocampal e levando ao desenvolvimento de EH e posteriormente à ELTM (BIANCHIN, 2014; JAMA-ANTÓNIO, 2019; WALKER, 2015).

A ELTM-EH constituiu uma síndrome epilética, com características clínicas, de neuroimagem e prognósticas definidas. O seu início ocorre normalmente no final da primeira ou segunda década de vida. As crises focais, com ou sem comprometimento da consciência, são os tipos de crises mais comuns nos pacientes com ELTM-EH. A semiologia ictal é heterogênea, mas as auras somatossensitivas, como desconforto epigástrico ascendente, e fenômenos psíquicos, entre eles sensação de medo e *déjà vu*, são comuns (DEVINSKY, 2018; TATUM, 2012). Alguns achados semiológicos, como a postura distônica do membro e os automatismos manuais, são utilizados para auxiliar no reconhecimento do hemisfério que está originando a crise, juntamente com os achados eletroencefalográficos e de neuroimagem.

O vídeo-eletroencefalograma (VEEG), quando disponível, é a metodologia de escolha para o estudo detalhado da fenomenologia clínica e eletrográfica ictal e interictal. O EEG ictal é caracterizado usualmente por atividade rítmica alfa ou teta que evolui para delta, que pode permanecer limitadas às estruturas temporais mesiais ou se propagar para o hemisfério ipsilateral e até mesmo contralateral. Em algumas situações, o início das crises em pacientes com ELTM envolvem uma rede epileptogênica complexa, incluindo o córtex orbitofrontal, a ínsula, opérculo frontal e parietal, levando ao que chamamos de ELT “*plus*” (BARBA, 2017; BEHR, 2014).

O EEG interictal em pacientes com ELTM tipicamente evidencia ondas agudas nos eletrodos fronto-temporais, uni ou bilaterais. A privação do sono para realização do exame é recomendada, pois as descargas epileptiformes focais podem ser ativadas ao ser realizado o registro eletroencefalográfico no sono. *Temporal Intermittent Rhythmic Delta Activity* (TIRDA), que consiste em sequências de atividade delta rítmica com duração de 4 a 20 segundos, é observado em até 25% dos pacientes com ELTM-EH que estão sendo avaliados para cirurgia (JAVIDAN, 2012) (Figura 05).

**Figura 05: EEG realizado em pacientes com ELTM, demonstrando atividade delta rítmica intermitente**



*Fonte: JAVIDAN, 2012*

Pacientes com ELTM-EH estão especialmente em risco de desenvolver transtornos de humor, como depressão, com prevalência variando de 11 a 44% (HAMID, 2014; KEEZER, 2016). Além disso, o comprometimento cognitivo tem sido frequentemente descrito como uma comorbidade potencial em pacientes com ELTM-EH, sendo a alteração na memória um déficit proeminente (ALLONE, 2017). A localização anatômica da lesão tem relação com o distúrbio cognitivo. O déficit de memória verbal é mais comumente associado a uma zona epileptogênica mesial à esquerda, enquanto a alteração na memória não verbal está mais associada a ELT não dominante (CELIKER USLU, 2019).

A EH é a anormalidade histopatológica mais comum encontrada em adultos com ELT farmacorresistente (LAMBERINK, 2020). Aproximadamente dois terços dos pacientes com ELTM-EH permanecem com crises epiléticas a despeito da terapia farmacológica otimizada e a maioria pode conseguir o controle das crises somente após o tratamento cirúrgico (CHIPAUX, 2016). A EH foi encontrada em 70% dos casos em uma série de pacientes com epilepsia refratária ao tratamento farmacológico submetidos à cirurgia (CENDES, 2005). Em um estudo europeu, de 5.293 pacientes com epilepsia submetidos à resseção cirúrgica por várias etiologias, a EH foi identificada em 33,6% dos pacientes de forma isolada e em 5,1%

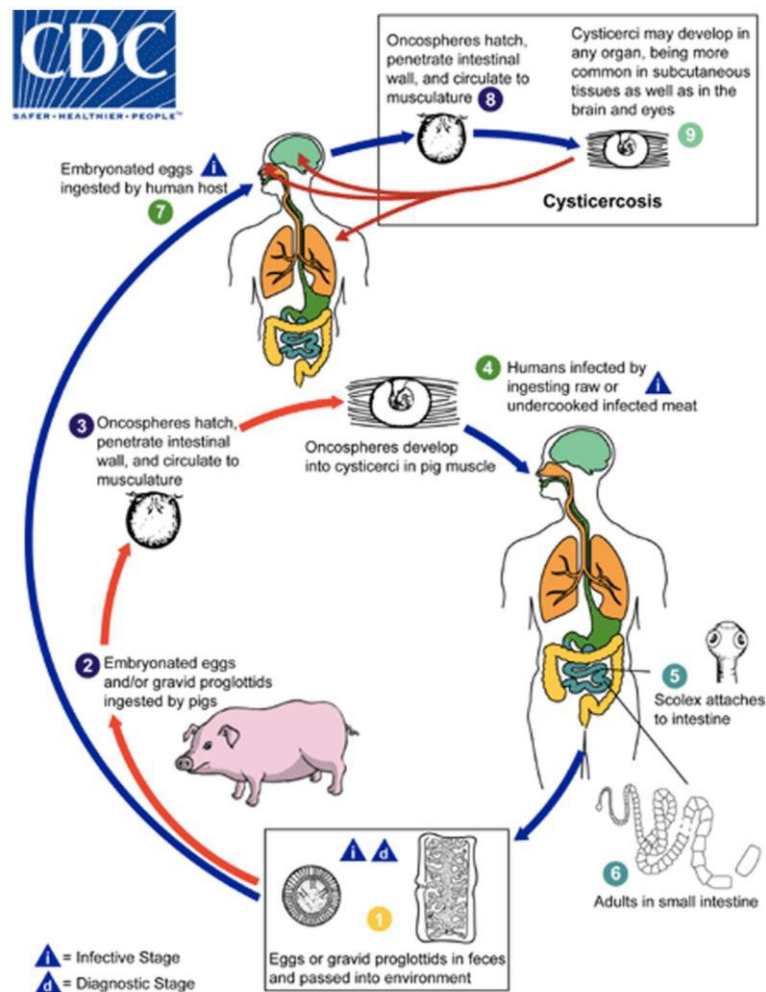
associada a outra alteração, como malformação cortical, tumores e lesões vasculares (BLÜMCKE, 2012). A desconexão completa das redes neurais epileptogênicas no lobo temporal mesial determina o sucesso da ressecção cirúrgica (MUZUMDAR, 2016). Evidências recentes sugerem que o controle das crises pós-ressecção cirúrgica é alcançado em 70 a 90% dos pacientes com ELTM-EH (BARBA, 2021; ENGEL, 2019).

## 2.4 Neurocisticercose

A NCC é uma das infecções parasitárias mais comuns do SNC, sendo o número total de casos, incluindo sintomáticos e assintomáticos, estimado em 2,56 – 8,30 milhões de pessoas em todo o mundo, com pico de incidência nas idades entre 20 a 50 anos (WHO, 2021). Ela é causada pela forma larvária da *Taenia solium*, um helminto do filo platelminto, e sua principal manifestação clínica é a crise epiléptica. Devido a sua alta prevalência, a NCC é considerada uma das principais causas de epilepsia focal, especialmente nos países em desenvolvimento, como nos países da América Latina, Ásia e África, onde a infecção do SNC pelo cisticerco é considerada uma doença endêmica (DEL BRUTTO, 2012). Nessas regiões, a NCC ocorre em cerca de 30% dos pacientes com epilepsia ou dos pacientes que apresentam crises convulsivas (GARCIA, 2018; PACHECO, 2015). Nos países desenvolvidos, apesar de ser menos comum, a NCC também é um problema de saúde pública.

A infecção inicial da *Taenia solium* ocorre pela ingestão de ovos, encontrados nas fezes de um hospedeiro humano, ou pelo consumo de carne de porco mal cozida que contém as larvas (cisticercos). No trato gastrointestinal, a larva ingerida liga-se à parede intestinal e posteriormente produz os ovos. O ciclo de vida da *Taenia solium* está ilustrado na figura abaixo (Figura 06).

Figura 06: Ciclo de vida da *Taenia solium*

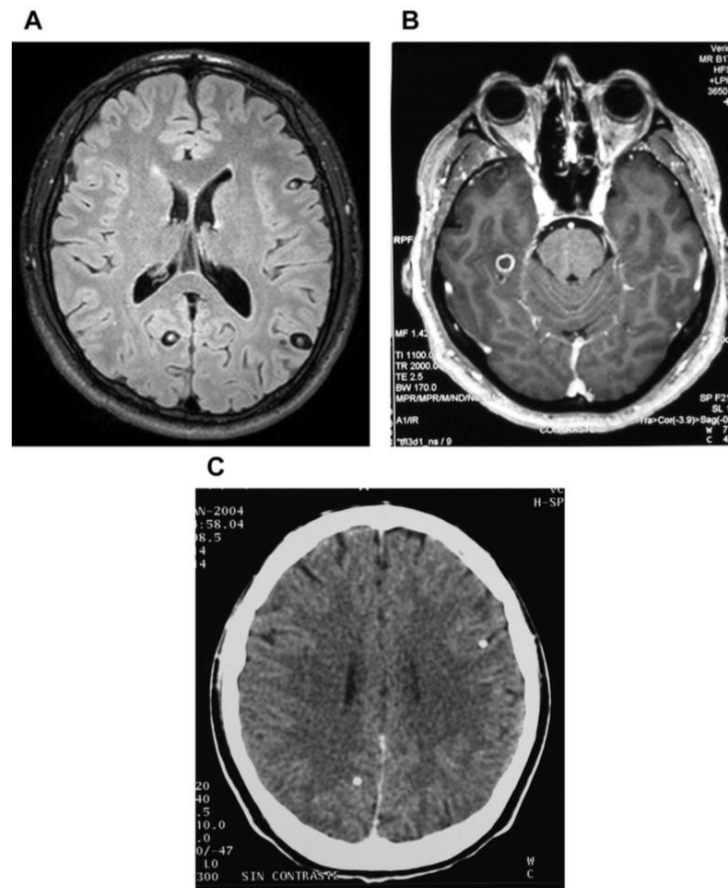


Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Os porcos são geralmente o hospedeiro intermediário para a infecção e os humanos são os hospedeiros definitivos. É a ingestão de ovos por exposição às fezes humanas ou de porcos que contém ovos que causa o aparecimento da NCC. Após os ovos serem ingeridos, eles eclodem em oncosferas (embriões) que cruzam a parede intestinal e invadem os tecidos corporais, formando os cistos larvais. A presença dos cistos larvais no SNC estimula uma resposta imune inflamatória, que contribui para a formação de um granuloma, com edema perilesional. Posteriormente, ocorre a degeneração do cisto e a deposição de material fibrótico no local, levando à formação de um nódulo calcificado, fase da doença que chamamos de NCCc (Figura 07). A resposta imunológica do hospedeiro aos cistos larvais da *Taenia solium* é

responsável por uma proporção significativa das manifestações clínicas associadas à NCC (DEL BRUTTO, 2017; GARCIA, 2018).

**Figura 07: Imagens de RM e TC de crânio evidenciando a forma parenquimatosa da infecção do SNC pelo cisticerco**



(A) Sequência FLAIR da RM demonstrando cistos viáveis. (B) Cisto em degeneração na sequência T1 pós-contraste da RM. (C) Lesões calcificadas na TC sem contraste. Fonte: GARCIA, 2018

O diagnóstico de NCC é realizado através de exames de imagem do SNC e apoiado por estudos sorológicos específicos. Um fluxograma com critérios diagnósticos foi criado inicialmente em 1996 e revisado em 2001, 2012 e 2017 (DEL BRUTTO, 2017; DEL BRUTTO, 2012; DEL BRUTTO, 1996, 2001) (Figura 08). Ele é baseado em estudos de neuroimagem como a ferramenta essencial para o diagnóstico dessa infecção, e com outras informações fornecendo evidências indiretas para o diagnóstico. Em um estudo de validação, a

sensibilidade e a especificidade dos critérios para o diagnóstico de NCC foi de 93,6% e 81,1%, respectivamente (CARPIO, 2016).

**Figura 08: Critérios diagnósticos da NCC**

#### Diagnostic criteria for neurocysticercosis

##### *Absolute criteria*

- Histologic demonstration of the parasite from biopsy of a brain or spinal cord lesion
- Visualization of subretinal cysticercus
- Conclusive demonstration of a scolex within a cystic lesion on neuroimaging studies

##### *Neuroimaging criteria*

###### Major neuroimaging criteria

- Cystic lesions without a discernible scolex
- Enhancing lesions
- Multilobulated cystic lesions in the subarachnoid space
- Typical parenchymal brain calcifications

###### Confirmative neuroimaging criteria

- Resolution of cystic lesions after cysticidal drug therapy
- Spontaneous resolution of single small enhancing lesions
- Migration of ventricular cysts documented on sequential neuroimaging studies

###### Minor neuroimaging criteria

- Obstructive hydrocephalus (symmetric or asymmetric) or abnormal enhancement of basal leptomeninges

##### *Clinical/exposure criteria*

###### Major clinical/exposure

- Detection of specific anticysticercal antibodies or cysticercal antigens by well-standardized immunodiagnostic tests
- Cysticercosis outside the central nervous system
- Evidence of a household contact with *T solium* infection

###### Minor clinical/exposure

- Clinical manifestations suggestive of neurocysticercosis
- Individuals coming from or living in an area where cysticercosis is endemic

*Diagnóstico definitivo é definido por: (1) 1 critério absoluto; (2) 2 critérios de neuroimagem maiores associado a qualquer critério clínico/exposição; (3) 1 critério maior e 2 critérios de neuroimagem confirmatórios associado a qualquer critério clínico/exposição; ou (4) 1 critério maior de neuroimagem associado a 2 critérios clínico/exposição (sendo pelo menos 1 critério maior clínico/exposição), associados a exclusão de outras patologias que apresentam achados semelhantes na neuroimagem. Um diagnóstico provável é definido por (1) 1 critério maior de neuroimagem associado a quaisquer 2 critérios clínico/exposição ou (2) 1 critério menor de neuroimagem associado a pelo menos 1 critério maior clínico/exposição. Fonte: DEL BRUTTO et al., 2017*

A neuroimagem fornece informações sobre a presença, o número, a localização e o tamanho do parasita, além de auxiliar na identificação do estágio da doença. Idealmente, um paciente com suspeita de NCC deve realizar uma TC de crânio e RM de crânio, pois cada modalidade de imagem fornece informações distintas. A TC tem uma alta sensibilidade na investigação das lesões calcificadas da NCC. Em contrapartida, a RM deve ser utilizada para investigar pequenas lesões, principalmente de fossa posterior, e para identificar possíveis complicações associadas, como o processo inflamatório adjacente à lesão (SINGHI, 2011).

O quadro clínico pode variar desde uma infecção assintomática até uma doença grave, com potencial risco de óbito. A localização do parasita no SNC (parenquimatosa ou extraparenquimatosa) é um dos principais determinantes das manifestações clínicas, sendo as mais comuns as crises epiléticas, os déficits focais, a hipertensão intracraniana e as alterações cognitivas (GARCIA; NASH; DEL BRUTTO, 2014). A NCC extraparenquimatosa tem um pior prognóstico, com taxas de mortalidade em torno de 20% nos pacientes que não recebem tratamento (BUTALA, 2021).

A NCC parenquimatosa tem como principal manifestação clínica as crises epiléticas, que normalmente iniciam na vida adulta e são recorrentes. As crises focais são relatadas em 70-95% dos pacientes com lesão única, em comparação com 60-75% nos pacientes com lesões múltiplas causadas pela NCC (DUQUE, 2017). Os mecanismos de epileptogênese na NCC ainda não foram totalmente esclarecidos, mas evidências sugerem que a inflamação local e a gliose são fatores importantes. Em um estudo de pacientes com NCC e epilepsia, a inflamação e o edema em torno de uma lesão calcificada do neurocisticercos foram associados à recorrência de crises (FUJITA, 2013). Todavia, a relação entre NCC e as crises epiléticas parece ir além da localização das calcificações. Acredita-se que a infecção por cisticercos no SNC provoca alterações elétricas e inflamatórias recorrentes que podem levar a modificações morfológicas no hipocampo e, posteriormente, ao desenvolvimento de EH (SINGH; BURNEO; SANDER, 2013).

Alguns pacientes com NCCc apresentam episódios recorrentes de crises epiléticas, sendo que em torno de 35-50% dos casos estão associados a lesões com realce pelo contraste e edema perilesional (NASH; WARE; MAHANTY, 2017). Usualmente, os pacientes apresentam um controle adequado das crises após início da medicação anticonvulsivante apropriada. Entretanto, estudos recentes observaram a presença de lesões calcificadas de NCC em

pacientes com epilepsia farmacorresistente, sendo uma grande parte desses pacientes portadores de ELTM-EH (BIANCHIN, 2017), associação que será abordada no próximo item.

## **2.5 Neurocisticercose e Epilepsia do Lobo Temporal Mesial associada à Esclerose Hipocampal**

A ELTM-EH e a NCC são as duas formas mais comuns de epilepsia focal no mundo (BIANCHIN, 2012). Em áreas onde a NCC é endêmica, lesões calcificadas causadas pelo cisticerco podem ser frequentemente observadas em pacientes com ELTM-EH. A patogênese da ELTM-EH não é completamente elucidada, sendo a teoria mais aceita que alguns pacientes com predisposições biológicas apresentam um dano hipocampal secundário à eventos que causam a morte celular do hipocampo (MALMGREN; THOM, 2012; WALKER, 2015), denominados IPIs. Evidências apontam que a relação entre a NCC e a ELTM-EH não é ao acaso e que a infecção pelo neurocisticerco pode atuar como um IPI, mediante crises epiléticas repetidas e inflamação crônica, contribuindo para o desenvolvimento da ELTM-EH (MHATRE, 2020), conforme descrito anteriormente.

A ocorrência de NCC e ELTM-EH foi observada em 27% a 52% em pacientes com epilepsia em estudos brasileiros (DE TAVEIRA, 2015; VELASCO, 2006) e as lesões de NCC foram encontradas principalmente no lobo temporal ipsilateral ou nas proximidades (SINGH, 2018). Em um estudo brasileiro, 38% dos pacientes com ELTM-EH apresentaram evidência radiológica de NCC, sendo que a maioria dos pacientes apresentava a lesão da NCC ipsilateral à EH (BIANCHIN, 2015).

Os pacientes com NCC e ELTM-EH possuem características clínicas e neurofisiológicas distintas em comparação com pacientes com ELTM-EH isolada, como por exemplo, início da epilepsia em idade mais avançada e maior prevalência nas mulheres (BIANCHIN, 2014; DE TAVEIRA, 2015). Esse último dado pode ser explicado talvez devido à maior resposta inflamatória encontrada nas mulheres ao processo infeccioso, quando comparado aos pacientes do sexo masculino.

A neuroimagem tem um papel fundamental na investigação dos pacientes com NCC e ELTM-EH. Os achados radiológicos da NCC dependem da localização e do estágio da infecção. Enquanto a TC de crânio é útil para estudar as lesões calcificadas da infecção, a RM de crânio



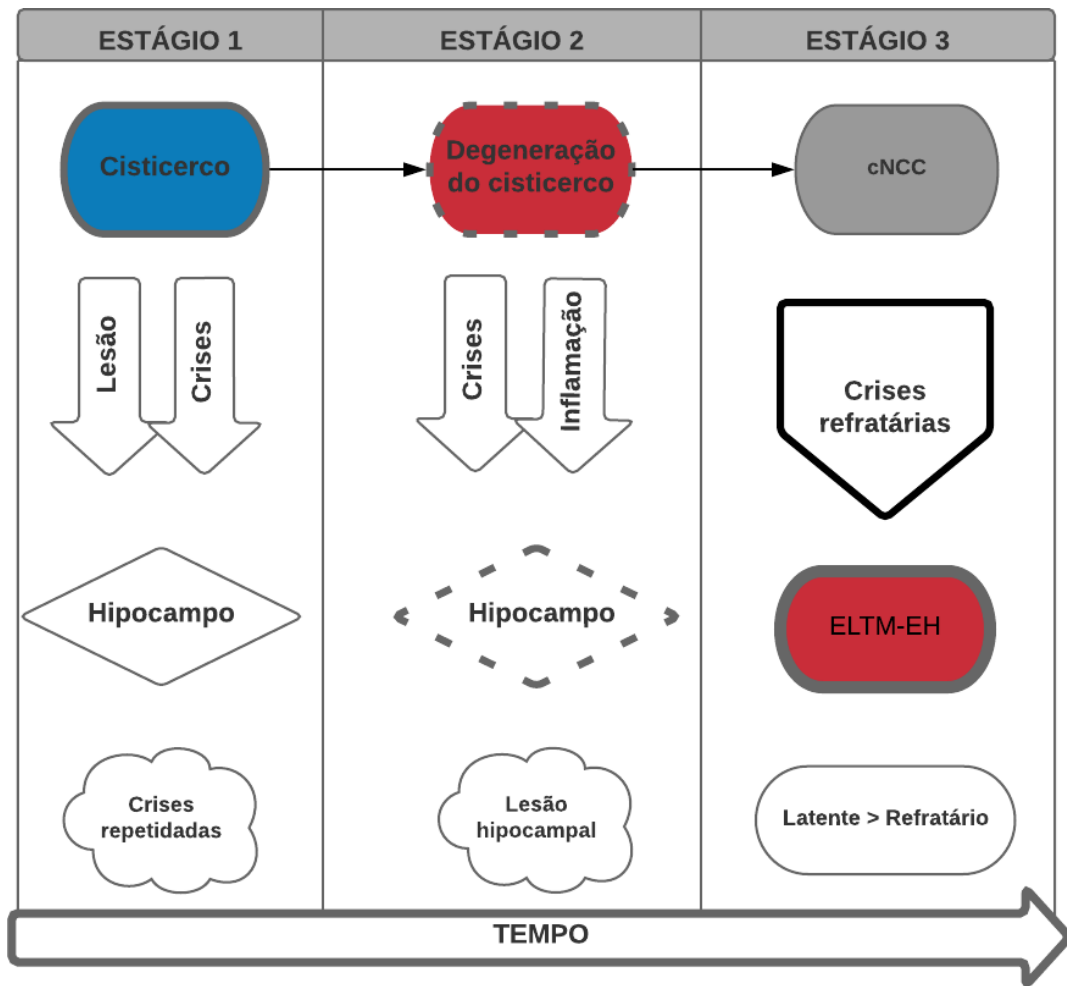
é o método de escolha para a avaliação da inflamação associada à infecção da NCC, assim como das estruturas temporais e para o diagnóstico por imagem de EH. Os achados da EH incluem: alterações morfológicas do hipocampo com perda da arquitetura interna, redução do volume hipocampal e hipersinal em T2 e FLAIR nesta região (LAMBERINK, 2020; MALMGREN, 2012; SINGHI, 2011). Assim, idealmente, os dois métodos de imagem devem ser realizados para uma investigação completa em pacientes com NCC e epilepsia, somados ao exame eletroencefalográfico.

O mecanismo epileptogênico em pacientes com NCC e ELTM-EH segue sem estar completamente esclarecido. Estudos apontam para a possibilidade de três situações distintas nesses pacientes: (i) a lesão do cisticerco estar correlacionada com a zona epileptogênica; (ii) a presença de patologia dupla, ou seja, tanto a lesão pelo cisticerco, como a EH serem responsáveis pela geração das crises; (iii) a lesão pelo cisticerco ser um achado ocasional, não relacionado à zona epileptogênica (DE TAVEIRA, 2015; DEL BRUTTO, 2017). Dados de séries cirúrgicas de pacientes com epilepsia farmacorresistente e NCC apontam que as crises epiléticas nesses pacientes usualmente são originadas do hipocampo lesionado e não da lesão calcificada do neurocisticerco (BARBA, 2021; BOLING, 2018; RATHORE, 2013).

Considerando os dados expostos acima que favorecem a existência de uma associação entre essas duas patologias e, por se tratar como já dito anteriormente, das duas formas mais comuns de epilepsia focal no mundo, elaboramos essa revisão buscando um maior discernimento científico através do estudo de uma coorte de pacientes com epilepsia do ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### 3. MARCO CONCEITUAL

**Figura 09 - Marco conceitual dos estágios demonstrando como a NCC pode estar associada a ELTM-EH**



#### 4. JUSTIFICATIVA

As primeiras descrições documentadas das infecções parasitárias são datadas da medicina egípcia. Entretanto, somente no século XIX, ficou claro que essa doença era transmitida pelo homem e não pelos animais como se pensava previamente. As primeiras descrições radiológicas sobre a NCC na TC de crânio foram publicadas em 1977, e, desde então, vários relatos auxiliaram na determinação da abordagem radiológica na investigação nas diferentes formas dessa doença.

Apesar da NCC ser a infecção parasitária mais comum do SNC, ela só foi considerada um problema de saúde pública a partir da segunda metade do século XX. Dessa forma, mesmo sendo uma condição patológica antiga, segue sendo emergente e endêmica em várias regiões da Ásia, África e América Latina, além de permanecer com muitas questões ainda não respondidas, talvez por limitações nos estudos epidemiológicos.

A epilepsia é um distúrbio crônico e comum, com muitas causas subjacentes. Quase 80% das pessoas com epilepsia vivem em países de média e baixa renda. Por muitos anos, foi proposto que a maior prevalência de epilepsia observada em algumas regiões, como na América Latina, poderia ser explicada por infecções parasitárias, particularmente pela NCC.

Conforme descrito, a ELTM-EH é a epilepsia focal mais comum em adultos e a NCC é um dos agentes etiológicos mais comuns de epilepsia focal. A patogênese da ELTM-EH não é completamente elucidada, sendo a teoria mais aceita de que alguns eventos, como por exemplo infecções, possam levar ao dano hipocampal e posterior ao desenvolvimento da ELMT-EH.

Dessa forma, nossas observações clínicas podem auxiliar nas crescentes discussões no campo da epileptogênese, sobre como a neurocisticercose, uma doença tão antiga e ainda negligenciada, pode contribuir ou não para o desenvolvimento da epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. A compreensão desses mecanismos pode vir a beneficiar uma parte considerável da população, principalmente a população socialmente desfavorecida, onde a prevalência de epilepsia chega a ser três vezes superior à das classes socialmente mais favorecidas.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo primário**

O objetivo principal deste trabalho é estudar a prevalência e as características da infecção por neurocisticercose e a existência de uma possível associação entre neurocisticercose e epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal em uma coorte de pacientes com epilepsia.

### **5.2 Objetivos secundários**

Avaliar as características sociodemográficas e os aspectos clínicos de pacientes com epilepsia e neurocisticercose.

Analisar os mecanismos etiológicos associados a epilepsia e suas prevalências, por meio da avaliação dos exames eletroencefalográficos e de neuroimagem, comparando com a prevalência de neurocisticercose nessa coorte de pacientes.

## 6. REFERÊNCIAS

- ALLONE, C. *et al.* Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 381, p. 7–15, 2017.
- BARBA, C. *et al.* Temporal lobe epilepsy surgery in children and adults: A multicenter study. **Epilepsia**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 128–142, 2021.
- BARBA, C. *et al.* The Insula in Temporal Plus Epilepsy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 324–327, 2017.
- BEHR, C. *et al.* Limbic networks and epileptiform synchronization: The view from the experimental side. **International Review of Neurobiology**, [s. l.], v. 114, p. 63–87, 2014.
- BIANCHIN, M. *et al.* Characteristics of mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis plus neurocysticercosis. **Epilepsy Research**, [s. l.], v. 108, n. 10, p. 1889–1895, 2014.
- BIANCHIN, M. *et al.* Neuroimaging observations linking neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsy Research**, [s. l.], v. 116, p. 34–39, 2015.
- BIANCHIN, M. *et al.* On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: Coincidence or a pathogenic relationship? **Pathogens and Global Health**, [s. l.], v. 106, n. 5, p. 280–285, 2012.
- BIANCHIN, M. *et al.* Understanding the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy and its impact on the surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, [s. l.], v. 76, p. 168–177, 2017.
- BLÜMCKE, I. *et al.* Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Brain Pathology**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 402–411, 2012.
- BLÜMCKE, I. *et al.* International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. **Epilepsia**, [s. l.], v. 54, n. 7, p. 1315–1329, 2013.
- BLÜMCKE, I.; SPREAFICO, R. Cause matters: A neuropathological challenge to human epilepsies. **Brain Pathology**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 347–349, 2012.
- BOLING, W. W. Surgical considerations of intractable mesial temporal lobe epilepsy. **Brain Sciences**, [s. l.], v. 8, n. 2, 2018.
- DEL BRUTTO, O. Neurocysticercosis. [s. l.], n. December, p. 1392–1416, 2012.
- BUTALA, C. *et al.* Neurocysticercosis: Current Perspectives on Diagnosis and Management. **Frontiers in Veterinary Science**, [s. l.], v. 8, n. May, p. 1–10, 2021.
- CARPIO, A. *et al.* New diagnostic criteria for neurocysticercosis: Reliability and validity.

**Annals of Neurology**, [s. l.], v. 80, n. 3, p. 434–442, 2016.

CELIKER USLU, S. *et al.* Cognitive impairment and drug responsiveness in mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, [s. l.], v. 90, p. 162–167, 2019.

CENDES, F. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: An updated overview. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 141–144, 2005.

CENDES, F. *et al.* **Neuroimaging of epilepsy**. [S. l.: s. n.], ISSN 22124152.v. 136, 2016.

CHEN, Z. *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 75, n. 3, p. 279–286, 2018.

CHIPAUX, M. *et al.* Epilepsy diagnostic and treatment needs identified with a collaborative database involving tertiary centers in France. **Epilepsia**, [s. l.], v. 57, n. 5, p. 757–769, 2016.

DE TAVEIRA, M. O. *et al.* Neurocysticercotic calcifications and hippocampal sclerosis: A case-control study. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 1–13, 2015.

DEL BRUTTO, O. H. *et al.* Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 372, p. 202–210, 2017a.

DEL BRUTTO, Oscar H. Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited. **Pathogens and Global Health**, [s. l.], v. 106, n. 5, p. 299–304, 2012.

DEL BRUTTO, Oscar H. *et al.* Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 142, n. 1–2, p. 1–6, 1996.

DEL BRUTTO, Oscar H. *et al.* Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. **Neurology**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 177–183, 2001.

DEVINSKY, O. *et al.* Epilepsy. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 4, n. May, 2018.

DEVINSKY, O. *et al.* Recognizing and preventing epilepsy-related mortality A call for action. **American Academy of Neurology**, [s. l.], v. 86, p. 779–786, 2015.

DUQUE, K. R.; BURNEO, J. G. Clinical presentation of neurocysticercosis-related epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, [s. l.], v. 76, p. 151–157, 2017.

ENGEL, J. Evolution of concepts in epilepsy surgery. **Epileptic Disorders**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 391–409, 2019.

ESPINOSA-JOVEL, C. *et al.* Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. **Seizure**, [s. l.], v. 56, p. 67–72, 2018.

FIEST, K. M. *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies. **Neurology**, [s. l.], n. 88, p. 296–303, 2017.

FISHER, R. S. *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014.

FISHER, R. S. *et al.* Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. [*s. l.*], n. 650, p. 1–21, 2017.

FISHER, R. S. *et al.* Response: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [4]. **Epilepsia**, [*s. l.*], v. 46, n. 10, p. 1701–1702, 2005.

FUJITA, M. *et al.* PET Reveals Inflammation around Calcified Taenia solium Granulomas with Perilesional Edema. [*s. l.*], v. 8, n. 9, 2013.

GARCIA, H. H. Neurocysticercosis. **Neurologic Clinics**, [*s. l.*], v. 36, n. 4, p. 851–864, 2018.

GARCIA, H. H. *et al.* Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. **The Lancet Neurology**, [*s. l.*], v. 13, n. 12, p. 1202–1215, 2014.

HAMID, H. *et al.* Mood, anxiety, and incomplete seizure control affect quality of life after epilepsy surgery. **Neurology**, [*s. l.*], v. 82, n. 10, p. 887–894, 2014.

HIRAGI, T. *et al.* Microglia after Seizures and in Epilepsy. **Cells**, [*s. l.*], v. 7, n. 4, p. 26, 2018.

JAMA-ANTÓNIO, J. M. C. *et al.* Neurocysticercosis and Hippocampal Atrophy: MRI Findings and the Evolution of Viable or Calcified Cysts in Patients With Neurocysticercosis. **Frontiers in Neurology**, [*s. l.*], v. 10, n. April, p. 1–11, 2019.

JAVIDAN, M. Electroencephalography in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Review. **Epilepsy Research and Treatment**, [*s. l.*], v. 2012, p. 1–17, 2012.

JEHI, L. *et al.* Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: A retrospective analysis. **The Lancet Neurology**, [*s. l.*], v. 14, n. 3, p. 283–290, 2015.

JOBST, B. C. *et al.* Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: A review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [*s. l.*], v. 313, n. 3, p. 285–293, 2015.

KALILANI, L. *et al.* The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**, [*s. l.*], v. 59, n. 12, p. 2179–2193, 2018.

KEEZER, M. R. *et al.* Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. **The Lancet Neurology**, [*s. l.*], v. 15, n. 1, p. 106–115, 2016.

LABATE, A. *et al.* Benign mesial temporal lobe epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, [*s. l.*], v. 7, n. 4, p. 237–240, 2011.

LAMBERINK, H. J. *et al.* Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. **The Lancet Neurology**, [*s. l.*], v. 16, n. 7, p. 523–531, 2017.

LAMBERINK, H. J. *et al.* Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. **The Lancet Neurology**, [*s. l.*], v. 19, n. 9, p. 748–757, 2020.

- MALMGREN, K.; THOM, M. Hippocampal sclerosis-Origins and imaging. **Epilepsia**, [s. l.], v. 53, n. SUPPL. 4, p. 19–33, 2012.
- MANFORD, M. Recent advances in epilepsy. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 264, n. 8, p. 1811–1824, 2017.
- MARTINS-MELO, F. R. *et al.* Neurocysticercosis-related mortality in Brazil, 2000-2011: Epidemiology of a neglected neurologic cause of death. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 153, p. 128–136, 2016.
- MATHON, B. *et al.* Predictive factors of long-term outcomes of surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. **Epilepsia**, [s. l.], v. 58, n. 8, p. 1473–1485, 2017.
- MHATRE, R. *et al.* Dual/double pathology in neurocysticercosis causing drug resistant epilepsy – Chance association or causal? **Epilepsy Research**, [s. l.], v. 168, n. March, p. 106472, 2020.
- MOSHÉ, S. L. *et al.* Epilepsy: New advances. **The Lancet**, [s. l.], v. 385, n. 9971, p. 884–898, 2015.
- MULA, M. *et al.* Validated outcome of treatment changes according to International League Against Epilepsy criteria in adults with drug-resistant focal epilepsy. **Epilepsia**, [s. l.], v. 60, n. 6, p. 1114–1123, 2019.
- MUZUMDAR, D. *et al.* Mesial temporal lobe epilepsy – An overview of surgical techniques. **International Journal of Surgery**, [s. l.], v. 36, p. 411–419, 2016.
- NASH, T. E. *et al.* Neurocysticercosis: A natural human model of epileptogenesis. **Epilepsia**, [s. l.], v. 56, n. 2, p. 177–183, 2015.
- NASH, T. E. *et al.* Natural history of patients with perilesional edema around taenia solium calcified granulomas. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 215, n. 7, p. 1141–1147, 2017.
- NICE. Epilepsies : diagnosis and management. [s. l.], n. May, 2021.
- DEL BRUTTO, O. *et al.* Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus Oscar. **Physiology & behavior**, [s. l.], v. 176, n. 3, p. 139–148, 2017.
- PACHECO, V. H. *et al.* The relationship between neurocysticercosis and the development of mesial temporal lobe sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 73, n. 2, p. 176, 2015.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Plan of action for the elimination of neglected infectious diseases and post-elimination actions 2016–2022. **Paho**, [s. l.], n. September 2016, p. 4, 2016.
- PICKRELL, W. O. *et al.* Epilepsy and deprivation, a data linkage study. **Epilepsia**, [s. l.], v. 56, n. 4, p. 585–591, 2015.
- RATHORE, C. *et al.* Calcified neurocysticercosis lesions and antiepileptic drug-resistant epilepsy: A surgically remediable syndrome? **Epilepsia**, [s. l.], v. 54, n. 10, p. 1815–1822, 2013.



SCHEFFER, I. E. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 512–521, 2017.

SINGH, G. *et al.* From seizures to epilepsy and its substrates: Neurocysticercosis. **Epilepsia**, [s. l.], v. 54, n. 5, p. 783–792, 2013.

SINGH, G. *et al.* Neurocysticercosis as a probable risk factor for hippocampal sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 76, n. 11, p. 783–790, 2018.

SINGHI, P. Neurocysticercosis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 67–81, 2011.

TATUM, W. O. Mesial temporal lobe epilepsy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 356–365, 2012.

THIJS, R. D. *et al.* Epilepsy in adults. **The Lancet**, [s. l.], v. 393, n. 10172, p. 689–701, 2019.

TIAN, N. *et al.* Active Epilepsy and Seizure Control in Adults — United States, 2013 and 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], v. 67, n. 15, p. 437–442, 2018.

VELASCO, T. R. *et al.* Calcified cysticercotic lesions and intractable epilepsy: A cross sectional study of 512 patients. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [s. l.], v. 77, n. 4, p. 485–488, 2006.

VERHOOG, Q. P. *et al.* Astrocytes as Guardians of Neuronal Excitability: Mechanisms Underlying Epileptogenesis. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 11, n. November, 2020.

VEZZANI, A. *et al.* **Infections, inflammation and epilepsy HHS Public Access**. [S. l.: s. n.], v. 131, 2016.

WALKER, M. C. Hippocampal sclerosis: Causes and prevention. **Seminars in Neurology**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 193–200, 2015.

WHO - World Health Organization. Taeniasis/cysticercosis. 2021

YUEN, A. W. C.; KEEZER, M. R.; SANDER, J. W. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. **Epilepsy and Behavior**, [s. l.], v. 78, p. 57–61, 2018.

## 7. ARTIGO

### **Evaluating the association between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis in a cohort of 731 patients with epilepsy**

Thaís Leite Secchi (1,2,3,4)

Marino Muxfeldt Bianchin (1,2,3,4)

- 1) Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil
- 2) Basic Research and Advanced Investigations in Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil
- 3) Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
- 4) CETER–Center for Epilepsy Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

## ABSTRACT

**Background:** Neurocysticercosis (NCC) is a form of chronic infection of the central nervous system (CNS). Recently, some authors have been associated NCC with hippocampal sclerosis (HS) and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) development. However, this association is not yet completely established.

**Objective:** To study a cohort of patients with epilepsy, evaluating the prevalence of NCC in these patients, its characteristics and a possible association between NCC and MTLE-HS.

**Methods:** We review clinical history, electrophysiological data and neuroimaging findings of 731 patients with epilepsy who were been followed as outpatient in Hospital de Clínicas de Porto Alegre. In these patients, we studied the prevalence and characteristic of NCC and a possible association of this form of epilepsy with MTLE-HS.

**Results:** Of 731 patients, 42 (5.75%) patients had NCC. NCC lesions were more frequent in women than in men (33 female versus 09 male patients,  $p=0.001$ ). NCC was observed significantly more often in patients that started epilepsy later in life, in older patients, in patients who had a longer history of epilepsy, and in those with a lower level of education. Computed tomography (CT) scan was an adequate method to evaluate calcified NCC (cNCC), while magnetic resonance imaging (MRI) was necessary for evaluating MTLE-HS. The combination of both was ideal for detecting cNCC and MTLE-HS in the same patient. MTLE-HS was observed in 93 (12.7%) of 731 patients. In these, cNCC was present in 25 patients (26.9%). Of 638 patients with other types of epilepsy rather than MTLE-HS, cNCC was observed in only 17 (2.7%) of them. In our cohort, NCC was about ten times more frequently associated with MTLE-HS than with other forms of epilepsy (O.R.=14.29; 95% CI=7.13-33.33;  $p<0.0001$ ).

**Conclusions:** In endemic area for NCC, patients with epilepsy and cNCC ideally need to be evaluated with both CT scans and MRI for a better diagnostic of lesional areas. Evaluating NCC patients only with MRI is inappropriate because MRI might fail to detect cNCC lesions. MRI is necessary to investigate mesial temporal lobe structures abnormalities in MTLE. As expected, some patients might have epileptic irritative zone directly related to NCC lesions, however this was observed in a surprising lower number of patients. In our study, cNCC

lesions were observed in other forms of epilepsy and this could occur only by chance, been epilepsy in these patients probably not related with cNCC. NCC might be very commonly associated with MTLE-HS, an observation in agreement with the hypothesis that NCC can contribute or directly cause MTLE-HS in many patients. Given the broad world prevalence of NCC and relatively few studies in this field, our study adds more data suggesting a possible intriguing interplay between NCC and MTLE-HS, two of the most common causes of epilepsy worldwide.

Key words: Epileptogenesis, initial precipitating injury, hippocampal sclerosis, inflammation in epilepsy, gender differences in epilepsy

## Introduction

Neurocysticercosis (NCC) is a human infection caused by *Taenia solium*. It is one of the most common parasitic infections of the central nervous system (CNS), affecting millions of people worldwide (1-5). The disease is endemic in America Latina, Asia, Africa and has also been reported in developed countries (6-11). One of the main symptoms of NCC is epilepsy. NCC has been associated with seizures during active infection, when cysticerci are degenerating, or when NCC becomes a chronic calcified neurocysticercosis (cNCC) lesion (12-19). The epileptogenic mechanisms involved in the epilepsy provoked by NCC have been extensively studied, but not yet completely elucidated (12-19). Furthermore, the treatments and prognosis of epilepsy associated with NCC have not been entirely established (20-23).

Mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) is one of the most common types of focal epilepsy in humans and a form of epilepsy that is often resistant to pharmacological treatment (24-27). Briefly, in this form of epilepsy, patients usually develop hippocampal damage after some serious neurological damage in the early ages (24-27). The event associated with hippocampal damage usually occurs during childhood and is known as initial precipitating injury (IPI) (28-33). Several different events can be considered IPIs, and among them are traumatic brain injury, prolonged febrile seizures and status epilepticus (28-33). Some forms of acute CNS infections are also associated with hippocampal damage and therefore are also potential forms of IPIs lead to MTLE-HS (28-33). NCC is a form of chronic CNS infection and, more recently, some authors have been associated NCC with hippocampal damage or development of MTLE-HS (34-46). However, these researches are relatively recent in the history of epilepsy and were done in few centers, mostly in epilepsy surgery centers, where drug-resistant epileptic patients are treated. So, these studies might be susceptible for selection or interpretation bias and its conclusions may have some limitations.

In this study, we evaluated a cohort of 731 patients that have been followed during a long time in our outpatient epilepsy clinic. We evaluate the prevalence of NCC in these patients, its characteristics and a possible association between NCC and MTLE-HS. We believe that our data might help to expand our understanding and relevance of a possible association between NCC and MTLE-HS, two of the most common causes of focal epilepsy worldwide.

## Methods

We review charts of all 731 patients that are been following with the diagnostic of epilepsy in the epilepsy outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), during the years of 2019 and 2020. In this clinic, all patients are seen at least once a year and, thus, all patients with diagnosis of epilepsy that we are following were included in this study. Brazil is a large and heterogeneous country. Its territorial extension is 8.516.000 km<sup>2</sup>, divided in 26 states (47). Although WHO considers Brazil to be a country where NCC is endemic, the disease is common in some regions, but is becoming less common in others. HCPA is a public and university institution, part of the network of university hospitals of the Brazilian Ministry of Education and it is academically linked to the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). HCPA is supported by Sistema Único de Saúde (SUS), the Brazil unified public health system, and one of the largest public health systems in the world. HCPA is certificated by JOINT Commission and ranks 07 in the Latin American hospitals ranking of best hospitals (48). HCPA is located in Porto Alegre, the capital of the state of Rio Grande do Sul, southern Brazil, where most patients in this study reside. The city has a population of 1,416,735 inhabitants, distributed over an area of 496.8 km<sup>2</sup> and is the fourth capital with the highest Human Development Index in the country (49).

Clinical, electrophysiological and neuroimaging data were evaluated. Inclusion criteria were having an established diagnosis of epilepsy, according to the International League Against Epilepsy (ILAE) (50, 51); being followed up for at least one year or more in our epilepsy clinic; and being older than 15 years old. CT scans were performed in most patients and were reviewed because they are important for detecting cNCC lesions. Exclusion criteria were having another diagnosis instead of epilepsy. For most analyses, patients were divided into two different groups: a) epilepsy with cNCC and b) all other epilepsies. Definitive neurocysticercosis was diagnosed if the following were present: (i) an absolute criteria, such as histological demonstration of the parasite or cystic lesions showing the scolex on CT or MRI; (ii) two major criteria, such as lesions highly suggestive of neurocysticercosis in neuroimaging studies, spontaneously resolving small single enhancement lesions, or resolution of intracranial cystic lesions after albendazole or praziquantel therapy; or (iii) one major and two minor criteria, such as lesions compatible with neurocysticercosis on neuroimaging studies, clinical manifestations suggestive of neurocysticercosis, and positive

cerebrospinal fluid (CSF) ELISA for detection of anticysticercosis antibodies, in addition to epidemiological evidence. According to the above criteria, the presence of dense, solid supratentorial calcifications, 1–10 mm in diameter, in the absence of other disease, should be considered highly suggestive of neurocysticercosis. Probable neurocysticercosis was diagnosed if the following were present: (i) one major and two minor criteria; (ii) one major criteria, one minor criteria and epidemiological evidence, and (iii) three minor criteria and epidemiological evidence (52-56).

## **Ethics**

The study was approved the Research Ethics Committee of the HCPA/UFRGS (#2019-0043), and it was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

## **Statistical analysis**

Continuous variables were analyzed by the Student t test or Mann-Whitney U test depending on the normality of data distribution. The Shapiro–Wilk test was used to test normality. The Chi-squared or Fisher’s exact test was used for categorical variables, and the results are expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). All analyses were performed using SPSS software (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp). The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## **Results**

Among 731 patients, 42 (5.75%) patients had NCC. The demographical variables of the entire cohort are presented in Table 01. We observed that cNCC lesions were more frequent in women, occurring in 33 (78.6%) of female patients, against 09 male patients (21.4%) ( $p=0.001$ ). NCC also occurred significantly more often in patients who started with epilepsy later, in older patients and in patients who had a longer history of epilepsy. Consistent with previous reports that NCC occurs in patients with lower socioeconomic status, patients in this cohort had lower levels of education. In Table 02, we present

demographic variables only for patients who had neuroimaging and the results are similar to those presented in Table 01.

In Table 03 and Figure 01, we present the patients according to electroclinical syndromes and etiology. In our cohort, the etiology of epilepsy revealed common causes of epilepsy. For example, a post-infectious cause of epilepsy other than NCC was observed in 45 (6.2%) of 731 patients. Other causes of focal epilepsy were post-stroke epilepsy, observed in 36 (4.9%) patients, and epilepsy associated with vascular malformation, observed in 10 (1.4%) patients. Hypoxic-ischemic encephalopathy occurred in 83 (11.4%) patients and tumor-associated epilepsy was observed in 27 (3.7%) patients. Importantly for this study, of the 731 patients, 93 (12.7%) patients had MTLE-EH.

In Table 04 and Figure 02, we presented the number of patients that show the association of cNCC and MTLE-HS. We observed that 93 (12.7%) of 731 patients showed MTLE-HS. In these 93 patients, cNCC was present in 25 patients (26.9%). From 638 patients with other types of epilepsy rather than MTLE-HS, cNCC was observed in only 17 (2.7%) of them. This proportion was almost ten times lower than the proportion of cNCC observed in patients with MTLE-HS, a very significant statistic difference (O.R.=14.29; 95% CI=7.13-33.33;  $p<0.0001$ ). The results are similar when considering only the 659 patients with neuroimaging. When only these patients were analyzed, 93 (14.1%) of 659 patients showed MTLE-HS. In these 93 patients, cNCC was present in 25 patients (26.9%). From the 566 patients with other types of epilepsy rather than MTLE-HS, cNCC was observed in only 17 (3.0%) of them, thus persisting a very significant statistic difference (O.R.=11.90; 95% CI=6.10-23.26;  $p<0.0001$ ).

## Discussion

In this cohort of 731 patients, chronic cNCC has been seen mainly in patients with MTLE-HS. Of 42 patients with NCC, 25 also had HS, an association rarely caused by chance. Chronic cNCC was also observed in association with other forms of epilepsy, being a probable cause of focal epilepsy in 2 patients and probably an occasional finding in one patient. In our cohort, cNCC patients were older, finding that the NCC is probably decreasing as the country becomes more urban. Interestingly, cNCC was significantly more observed in women than in men with MTLE-HS.



In recent years, an association of NCC with MTLE-HS has been observed in some patients (34,35,57). Initially some authors speculated that this association might occur by chance, since both diseases are a common form of epilepsy, especially in developing countries (35,58). However, if that were the case, it would expect that cNCC lesions would be seen to be homogenously distributed across different types of epilepsies. However, in this study, we observed an unexpectedly high prevalence of cNCC in MTLE-HS. Other authors have described this association before. Velasco *et al.* (35), in a case-control study, found that cNCC was observed more frequently in patients with MTLE-HS than in patients with other forms of drug-resistant epilepsy undergoing surgical treatment. Taveira *et al.* (44), in a case-control study, observed that cNCC was more frequent in MTLE-HS than in other forms of epilepsies or in patients with headache. Oliveira *et al.*, comparing MTLE-HS with primary generalized epilepsy and other forms of focal symptomatic epilepsy and after controlling for confounding factors and socioeconomic variables, observed an independent association between cNCC lesions and MTLE-HS (59). Although these studies came from different centers, all are specialized in epilepsy surgery and located in São Paulo, Brazil. In our opinion, observations in other populations and other world regions are highly desirable in order to estimate the magnitude of the association of cNCC and MTLE-HS worldwide. In this venue, few other observations were reported for other world regions, also confirming this association. These studies have been also exploring potential pathophysiological mechanisms that could explain the MTLE-HS-NCC relationship, focusing in how NCC could cause or contribute with development of hippocampal lesion and development of MTLE-HS, and thus exploring this question under the perspective of a cause-effect relationship (12,37,39,45,60). Rathore *et al.* (39) observed that patients with MTLE-HS and cNCC had a lower incidence of febrile seizures, older age at IPI and more diffuse epileptiform discharges as compared to patients with MTLE-HS alone, findings in line with some of our previous results (36,41,61). A possible causative effect of NCC and MTLE-HS has also been suggested by other authors (12,62-66).

At this point, there are evidence to support the view that cNCC might be seen in a highly unexpected association with patients who also have MTLE-HS. Therefore, it is perhaps more serious to question the time why such an association exists. For the reasons discussed above, the simple explanation that both are common diseases in the developing world and can be seen in the same patient might be true for some cases, but not all the cases (35,58,67).

Thus, several authors have suggested that NCC may have a more direct role in the development of MTLE-HS or even cause HS. According to this hypothesis, NCC would be a type of CNS infection that could act as an IPI leading to hippocampal damage and MTLE-HS later in life, due to inflammatory mechanisms or repetitive seizures. These mechanisms are not mutually exclusive and both could contribute to development of HS and MTLE-HS (34-46,62-67). Some case reports seem to point in this direction. However, observations of isolated cases or case series are not sufficient to confirm a cause-effect relationship between acquiring NCC and developing HS and MTLE-HS. The ideal confirmatory study would be a prospective study evaluating a large population in an endemic area for NCC and observing the eventual development of ES and MTLE-HS in these patients, similarly to the FABSTAT study (68). However, such studies cannot be performed due to the existence of effective treatments for NCC that could prevent epilepsy. Thus, observations in some patients and indirect evidences are necessary to determine whether, how and in how many patients NCC is related to MTLE-HS.

NCC is a known causative agent of epilepsy. However, the concept that NCC can cause or contribute with the development of MTLE-HS is relatively new. We believe that this can be explained because the understanding of the MTLE-HS physiopathogenesis is relatively recent and not yet completely elucidated. The IPI concept was developed in areas of the world where NCC was absent or rare. On the other hand, NCC occurs in world area where medical research or medical resources for patient investigations are not as abundant as in the developed world. These two aspects might contribute to a delay in the binding NCC and MTLE-HS. In fact, to properly study the association of cNCC with MTLE-HS, it is essential to have a good quality clinical records, interictal and ictal EEG exams, CT scans for better observe cNCC lesions and detailed MRI to properly evaluate HS. This is perhaps the reasons why the first observations about a possible association of NCC with MTLE-HS came from epilepsy surgery centers. In these centers, focal epilepsies have to be extensively studied prior to surgery and insights into a possible interaction between cNCC and MTLE-HS may occur during these assessments and the surgical decision-making process.

Preclinical studies and experimental models might be important to better understand the association between NCC and MTLE-HS, since some mechanism can only be inferred from animal models. *Taenia crassiceps* infection in mice is a model of human cysticercosis. In this model, *Taenia crassiceps* infection leads to great damage and apoptosis in the

hippocampus, mainly in the dentate gyrus, hilus, CA1, CA2, CA3 and neighboring brain regions of the animal. Some of these findings parallel those observed in HS in MTLE-HS patients (69,70). It is also interesting to note that, in these animal models, there is also gender-specific differential expression of cytokines in specific regions of the brain, including hippocampus (71), a finding that may be in line with observations that women can develop more inflammatory forms of NCC (72). Moreover, in these models, there are also reports of abnormal brain electrical activity, immunological abnormalities, hormonal and gene expression alterations, and neurochemical changes that could influence epileptogenicity in the hippocampus, hypothetically favoring the development of epilepsy in patients with NCC (73-79).

Our study has limitations and we recognize this. It is a retrospective cohort study in which we included an entire cohort of patients with epilepsy, but not all patients have detailed neuroimaging studies. However, most patients with focal epilepsy had neuroimaging, both CT scans and MRI. Furthermore, when we evaluated only those patients with available neuroimaging, the results and conclusions were still the same. This study was done in a referral hospital and, thus, we have analyzed a more selected group, perhaps not representative of our population. However, it is a public hospital open to all patients and it is not restricted to refractory surgical patients like other studies. Due to its retrospective nature, it was not possible to establish a cause-effect relationship between NCC infection and the development of MTLE-HS and therefore some of our conclusions regarding this matter are speculative. However, our study has some strengths that also need to be recognized. It was done in a population never studied for these aspects before. It is a study of a cohort of patients with epilepsy and thus, we have observed some interesting aspects of the association between cNCC and MTLE-HS that perhaps could not be observed if it was a case-control study, such as the high prevalence of the association of cNCC and MTLE-HS, and gender differences, for example.

When our data is seen together, we are tempting to say that our study leads to four main conclusions. First, in endemic area for NCC, patients need to be evaluated with both CT-scans, which can show cNCC better than MRI, and MRI for assess HS. Evaluating patients with NCC with CT scan alone is inadequate because it might not reveal imaging abnormalities of mesial structures, including MTLE-HS. Second, as expected, some patients might have epilepsy directly related to neurocysticercosis lesional zone, however this was

surprisingly observed in a fewer patients than we previously imagined at the beginning of the study. Third, other forms of epilepsy can also be seen in patients with NCC just by chance, and epilepsy in these patients was rarely related to cNCC. Forth, NCC might be very commonly associated with MTLE-HS, an observation that agrees with the hypothesis that NCC can contribute or directly cause MTLE-HS in many patients. Thus, we hope that these observations might contribute to better evaluate patients with NCC and epilepsy, to better understand the impact of the NCC in the development of MTLE-HS in NCC endemic regions and some characteristics of this association. Given the wide worldwide prevalence of NCC and relatively few studies in this field, we believe that more studies are necessary to better understand how NCC contributes to epilepsy and the real dimension of the association between NCC and MTLE-HS, two of the most common causes of epilepsy worldwide.

## References

- 1) García HH, Gonzalez AE, Evans CA, Gilman RH; Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):547-56. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14117-7.
- 2) Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014 Dec;13(12):1202-15. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70094-8.
- 3) Garcia HH. Neurocysticercosis. *Neurol Clin*. 2018 Nov;36(4):851-864. doi: 10.1016/j.ncl.2018.07.003.
- 4) Del Brutto OH. Neurocysticercosis: a review. *ScientificWorldJournal*. 2012 ;2012:159821. doi: 10.1100/2012/1259821.
- 5) Takayanagui OM. Neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):710-3. doi: 10.1590/0004-282X20130156.
- 6) Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. Epidemiology of neurocysticercosis and epilepsy, is everything described? *Epilepsy Behav*. 2017 Nov;76:146-150. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.030.
- 7) Alva-Díaz C, Navarro-Flores A, Rivera-Torrejon O, Huerta-Rosario A, Molina RA, Velásquez-Rimachi V, Morán-Mariños C, Farroñay C, Pacheco-Mendoza J, Metcalf T, Burneo JG, Pacheco-Barrios K. Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia*. 2021 Apr;62(4):984-996. doi: 10.1111/epi.16850.
- 8) Reddy DS, Volkmer R 2nd. Neurocysticercosis as an infectious acquired epilepsy worldwide. *Seizure*. 2017 Nov;52:176-181. doi: 10.1016/j.seizure.2017.10.004.
- 9) White AC Jr. Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Annu Rev Med*. 2000;51:187-206. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.187.
- 10) Abraham A, Schmidt V, Kaminski M, Stelzle D, De Meijere R, Bustos J, Sahu PS, Garcia HH, Bobić B, Cretu C, Chiodini P, Deksne G, Dermauw V, Devleesschauwer B, Dorny P, Fonseca A, Gabriël S, Gómez-Morales MA, Kucsera I, Laranjo-González M, Trevisan C, Vilhena M, Walker NF, Zammarchi L, Winkler AS. Epidemiology and surveillance of human (neuro)cysticercosis in Europe: is enhanced surveillance required? *Trop Med Int Health*. 2020 May;25(5):566-578. doi: 10.1111/tmi.13384.
- 11) Serpa JA, White AC Jr. Neurocysticercosis in the United States. *Pathog Glob Health*. 2012 Sep;106(5):256-60. doi: 10.1179/2047773212Y.0000000028.
- 12) Herrick JA, Bustos JA, Clapham P, Garcia HH, Loeb JA, For The Cysticercosis Working Group In Peru. Herrick JA, et al. Unique Characteristics of Epilepsy Development in

- Neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Aug;103(2):639-645. doi: 10.4269/ajtmh.19-0485.
- 13) Duque KR, Burneo JG. Clinical presentation of neurocysticercosis-related epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Nov;76:151-157. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.008.
  - 14) Gripper LB, Welburn SC. The causal relationship between neurocysticercosis infection and the development of epilepsy - a systematic review. *Infect Dis Poverty.* 2017 Apr 5;6(1):31. doi: 10.1186/s40249-017-0245-y.
  - 15) Carpio A, Romo ML, Hauser WA, Kelvin EA. New understanding about the relationship among neurocysticercosis, seizures, and epilepsy. *Seizure.* 2021 Feb 18:S1059-1311(21)00053-4. doi: 10.1016/j.seizure.2021.02.019.
  - 16) Debacq G, Moyano LM, Garcia HH, Boumediene F, Marin B, Ngoungou EB, Preux PM. Systematic review and meta-analysis estimating association of cysticercosis and neurocysticercosis with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Mar 7;11(3):e0005153. doi: 10.1371/journal.pntd.0005153.
  - 17) Ramantani G, Holthausen H. Epilepsy after cerebral infection: review of the literature and the potential for surgery. *Epileptic Disord.* 2017 Jun 1;19(2):117-136. doi: 10.1684/epd.2017.0916.
  - 18) Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, Corona T, Delgado-Escueta A, Duron RM, Evans CA, Gilman RH, Gonzalez AE, Loeb JA, Medina MT, Pietsch-Escueta S, Pretell EJ, Takayanagui OM, Theodore W, Tsang VC, Garcia HH. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology.* 2004 Jun 8;62(11):1934-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000129481.12067.06.
  - 19) Nash TE, Mahanty S, Loeb JA, Theodore WH, Friedman A, Sander JW, Singh G, Cavaleiro E, Del Brutto OH, Takayanagui OM, Fleury A, Verastegui M, Preux PM, Montano S, Pretell EJ, White AC Jr, Gonzales AE, Gilman RH, Garcia HH. Neurocysticercosis: A natural human model of epileptogenesis. *Epilepsia.* 2015 Feb;56(2):177-83. doi: 10.1111/epi.12849.
  - 20) Del Brutto OH. A Personal Account Regarding the Origin and Evolution of Controversies in the Management of Neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Apr;100(4):780-782. doi: 10.4269/ajtmh.18-0921.
  - 21) White AC Jr, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, Garcia HH, Nash TE. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Apr;98(4):945-966. doi: 10.4269/ajtmh.18-88751.
  - 22) White AC Jr, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, Garcia HH, Nash TE. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 2018 Apr 3;66(8):1159-1163. doi: 10.1093/cid/ciy157.

- 23) Singh G, Sharma R. Controversies in the treatment of seizures associated with neurocysticercosis. *Epilepsy Behav.* 2017 Nov;76:163-167. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.033. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673685
- 24) Engel J Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist.* 2001 Aug;7(4):340-52. doi: 10.1177/107385840100700410.
- 25) Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2004 Jun;45(6):695-714. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x.
- 26) Tatum WO 4th. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2012 Oct;29(5):356-65. doi: 10.1097/WNP.0b013e31826b3ab7.
- 27) Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, Bingaman W, Becker AJ. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2014 Jul;128(1):21-37. doi: 10.1007/s00401-014-1292-0.
- 28) Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg.* 1995 Feb;82(2):220-7. doi: 10.3171/jns.1995.82.2.0220.
- 29) Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Melendez M, Lévesque MF. The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1995 Jun;21(2):133-47. doi: 10.1016/0920-1211(95)00014-2.
- 30) Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain.* 1995 Feb;118 ( Pt 1):105-18. doi: 10.1093/brain/118.1.105.
- 31) Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius K, Yeoman KM, Kuhlman PA. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996 Dec;26(1):151-61. doi: 10.1016/s0920-1211(96)00052-6. PMID: 8985697
- 32) Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res.* 2002;135:237-51. doi: 10.1016/s0079-6123(02)35023-4.
- 33) Lewis DV. Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 7:39-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00306.x. PMID: 16201994
- 34) Wichert-Ana L, Velasco TR, Terra-Bustamante VC, Alexandre V Jr, Walz R, Bianchin MM, Leite JP, Assirati JA, Carlotti CG, Araújo D, Santos AC, Takayanagui OM, Sakamoto AC. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy in the presence of massive calcified neurocysticercosis. *Arch Neurol.* 2004 Jul;61(7):1117-9. doi: 10.1001/archneur.61.7.1117.
- 35) Velasco TR, Zanello PA, Dalmagro CL, Araújo D Jr, Santos AC, Bianchin MM, Alexandre V Jr, Walz R, Assirati JA, Carlotti CG Jr, Takayanagui OM, Sakamoto AC, Leite

JP. Calcified cysticercotic lesions and intractable epilepsy: a cross sectional study of 512 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):485-8. doi: 10.1136/jnnp.2005.078675.

36) Bianchin MM, Velasco TR, Takayanagui OM, Sakamoto AC. Neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, and hippocampal sclerosis: an association largely ignored. *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):20-1. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70269-6.

37) Singla M, Singh P, Kaushal S, Bansal R, Singh G. Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis. *Epileptic Disord*. 2007 Sep;9(3):292-9. doi: 10.1684/epd.2007.0122.

38) Bianchin MM, Velasco TR, Santos AC, Sakamoto AC. On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: coincidence or a pathogenic relationship? *Pathog Glob Health*. 2012 Sep;106(5):280-5. doi: 10.1179/2047773212Y.0000000027.

39) Rathore C, Thomas B, Kesavadas C, Radhakrishnan K. Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: potential dual pathology? *Epilepsia*. 2012 Apr;53(4):e60-2. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03386.x.

40) Bianchin MM, Velasco TR, Coimbra ER, Gargaro AC, Escorsi-Rosset SR, Wichert-Ana L, Terra VC, Alexandre V Jr, Araujo D Jr, dos Santos AC, Fernandes RM, Assirati JA Jr, Carlotti CG Jr, Leite JP, Takayanagui OM, Markowitsch HJ, Sakamoto AC. Cognitive and surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis plus neurocysticercosis: a cohort study. *PLoS One*. 2013 Apr 22;8(4):e60949. doi: 10.1371/journal.pone.0060949

41) Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Alexandre V Jr, Araujo D Jr, dos Santos AC, Carlotti CG Jr, Takayanagui OM, Sakamoto AC. Characteristics of mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis plus neurocysticercosis. *Epilepsy Res*. 2014 Dec;108(10):1889-95. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.018.

42) Del Brutto OH, Engel J Jr, Eliashiv DS, Salamon N, García HH. Hippocampal sclerosis: the missing link of cysticercosis epileptogenesis? *Epilepsia*. 2014 Dec;55(12):2077-8. doi: 10.1111/epi.12899.

43) Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Araújo D Jr, Alexandre V Jr, Scornavacca F, Escorsi-Rosset SR, dos Santos AC, Carlotti CG Jr, Takayanagui OM, Sakamoto AC. Neuroimaging observations linking neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2015 Oct;116:34-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.07.001.

44) de Oliveira Taveira M, Morita ME, Yasuda CL, Coan AC, Secolin R, Luiz Cunha da Costa A, Cendes F. Neurocysticercotic Calcifications and Hippocampal Sclerosis: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0131180. doi:10.1371/journal.pone.0131180.

45) Del Brutto OH, Engel J Jr, Eliashiv DS, García HH. Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Jan;16(1):1. doi: 10.1007/s11910-015-0601-x.



- 46) Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Dos Santos AC, Sakamoto AC. Understanding the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy and its impact on the surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Nov;76:168-177. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.02.030.
- 47) IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.
- 48) CSIC - Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Latin American Hospitals Ranking. Ranking Web of World Hospitals, 2021.
- 49) HDI – Human Development Index. Socioeconomic Atlas of Rio Grande do Sul, 2010.
- 50) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- 51) Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019 Apr;25(2):306-321. doi: 10.1212/CON.0000000000000707.
- 52) Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord.* 2017 Sep 1;19(3):233-298. doi: 10.1684/epd.2017.0935.
- 53) Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord.* 2017 Dec 1;19(4):385-437. doi: 10.1684/epd.2017.0952.
- 54) Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC Jr, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 2001;57:177–83
- 55) Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R, Fandiño J, Durán JC, Cárdenas G, Moncayo J, Leite Rodrigues C, San-Juan D, Serrano-Dueñas M, Takayanagui O, Sander JW. New diagnostic criteria for neurocysticercosis: Reliability and validity. *Ann Neurol.* 2016 Sep;80(3):434-42. doi: 10.1002/ana.24732.
- 56) Del Brutto OH, Nash TE, White AC Jr, Rajshekhar V, Wilkins PP, Singh G, Vasquez CM, Salgado P, Gilman RH, Garcia HH. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:202-210. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.045.
- 57) Kobayashi E, Guerreiro CA, Cendes F. Late onset temporal lobe epilepsy with MRI evidence of mesial temporal sclerosis following acute neurocysticercosis: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001 Jun;59(2-A):255-8. doi: 10.1590/s0004-282x2001000200021.

- 58) Leite JP, Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Santos AC, Chimelli L, Sakamoto AC, Assirati JA, Takayanagui OM. Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2000 Nov 28;55(10):1485-91. doi: 10.1212/wnl.55.10.1485.
- 59) Oliveira MC, Martin MG, Tsunemi MH, Vieira G, Castro LH. Small calcified lesions suggestive of neurocysticercosis are associated with mesial temporal sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Jul;72(7):510-6. doi: 10.1590/0004-282x20140080.
- 60) Singh G, Sander JW. Neurocysticercosis as a probable risk factor for hippocampal sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Nov;76(11):783-790. doi: 10.1590/0004-282X20180130.
- 61) Bianchin M, Velasco T, Araújo D, Alexandre V, Wichert-Ana L, Terra-Bustamante V, Martins AP, dos Santos A, Walz R, Assirati J, Carlotti C, Takayanagui O, Sakamoto A. Clinical and electrophysiological differences between mesial temporal lobe epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy plus neurocysticercosis. *Epilepsia*. 2006; 47 (244-5).
- 62) Mhatre R, Poyuran R, Arimappamagan A, Sinha S, Kulanthaivelu K, Kenchaiah R, Ajay A, Chowdary RM, Saini J, Bharath RD, Zanzmera P, Seetharam R, Sadashiva N, Jamuna R, Satishchandra P, Malla BR, Sk S, Anita M. Dual/double pathology in neurocysticercosis causing drug resistant epilepsy - Chance association or causal? *Epilepsy Res*. 2020 Dec;168:106472. doi: 10.1016/j.eplesyres.2020.106472.
- 63) Issa NP, Sedler MJ, Del Brutto VJ, Darsan E, Milla L, Montes J, Zambrano M, Del Brutto OH. EEG Patterns in Patients With Calcified Neurocysticercosis With or Without Hippocampal Atrophy. *J Clin Neurophysiol*. 2018 Jul;35(4):332-338. doi: 10.1097/WNP.0000000000000471.PMID: 29649013.
- 64) Del Brutto OH, Mera RM, Wu S, Recalde BY, Issa NP. Epilepsy, interictal EEG abnormalities and hippocampal atrophy in patients with calcified neurocysticercosis: a population study in an endemic milieu. *Epileptic Disord*. 2021 Apr 1;23(2):357-365. doi: 10.1684/epd.2021.1276.
- 65) Jama-Antônio JMC, Yasuda CL, Cendes F. Neurocysticercosis and Hippocampal Atrophy: MRI Findings and the Evolution of Viable or Calcified Cysts in Patients With Neurocysticercosis. *Front Neurol*. 2019 Apr 30;10:449. doi: 10.3389/fneur.2019.00449. eCollection 2019.
- 66) Del Brutto OH, Mera RM, Wu S, Recalde BY, Issa NP. Epilepsy, interictal EEG abnormalities and hippocampal atrophy in patients with calcified neurocysticercosis: a population study in an endemic milieu. *Epileptic Disord*. 2021 Apr 1;23(2):357-365. doi: 10.1684/epd.2021.1276.
- 67) Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Dos Santos AC, Sakamoto AC. Understanding the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy and its impact on the surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017 Nov;76:168-177. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.02.030.
- 68) Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, Xu Y, MacFall J, Gomes WA, Moshé SL, Mathern GW, Pellock JM, Nordli DR Jr, Frank LM, Provenzale J,

Shinnar RC, Epstein LG, Masur D, Litherland C, Sun S; FEBSTAT Study Team. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol*. 2014 Feb;75(2):178-85. doi: 10.1002/ana.24081. Epub 2014 Mar 1.

69) Zepeda N, Solano S, Copitin N, Chávez JL, Fernández AM, García F, Tato P, Molinari JL. Apoptosis of mouse hippocampal cells induced by *Taenia crassiceps* metacestode factor. *J Helminthol*. 2017 Mar;91(2):215-221. doi: 10.1017/S0022149X16000146.

70) Zepeda N, Copitin N, Chávez JL, García F, Jaimes-Miranda F, Rincón-Heredia R, Paredes R, Solano S, Fernández AM, Molinari JL. Hippocampal sclerosis induced in mice by a *Taenia crassiceps* metacestode factor. *J Helminthol*. 2019 Nov;93(6):690-696. doi: 10.1017/S0022149X18000755.

71) López-Griego L, Nava-Castro KE, López-Salazar V, Hernández-Cervantes R, Tiempos Guzmán N, Muñoz-Hernández S, Hernández-Bello R, Besedovsky HO, Pavón L, Becerril Villanueva LE, Morales-Montor J. Gender-associated differential expression of cytokines in specific areas of the brain during helminth infection. *J Interferon Cytokine Res*. 2015 Feb;35(2):116-25. doi: 10.1089/jir.2013.0141.

72) Rangel R, Torres B, Del Bruto O, Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *Am J Trop Med Hyg*. 1987 Mar;36(2):387-92. doi: 10.4269/ajtmh.1987.36.387.

73) Stringer JL, Marks LM, White AC Jr, Robinson P. Epileptogenic activity of granulomas associated with murine cysticercosis. *Exp Neurol*. 2003 Oct;183(2):532-6. doi: 10.1016/s0014-4886(03)00179-1.

74) Rodríguez-Dorantes M, Cerbón MA, Larralde C, Morales-Montor J. Modified progesterone receptor expression in the hypothalamus of cysticercotic male mice. *Acta Trop*. 2007 Aug;103(2):123-32. doi: 10.1016/j.actatropica.2007.05.016.

75) Carmen-Orozco RP, Dávila-Villacorta DG, Delgado-Kamich AD, Celiz RH, Trompeter G, Sutherland G, Gavidia C, Garcia HH, Gilman RH, Verástegui MR; Cysticercosis Working Group in Peru. Changes in inflammatory gene expression in brain tissue adjacent and distant to a viable cyst in a rat model for neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 27;15(4):e0009295. doi: 10.1371/journal.pntd.0009295.

76) Morales-Montor J, Picazo O, Besedovsky H, Hernández-Bello R, López-Griego L, Becerril-Villanueva E, Moreno J, Pavón L, Nava-Castro K, Camacho-Arroyo I. Helminth infection alters mood and short-term memory as well as levels of neurotransmitters and cytokines in the mouse hippocampus. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(4):195-205. doi: 10.1159/000356521.

77) Morales-Montor J, Arrieta I, Del Castillo LI, Rodríguez-Dorantes M, Cerbón MA, Larralde C. Remote sensing of intraperitoneal parasitism by the host's brain: regional changes of c-fos gene expression in the brain of feminized cysticercotic male mice. *Parasitology*. 2004 Mar;128(Pt 3):343-51. doi: 10.1017/s0031182003004529.

78) Carmen-Orozco RP, Dávila-Villacorta DG, Delgado-Kamich AD, Celiz RH, Trompeter G, Sutherland G, Gavidia C, Garcia HH, Gilman RH, Verástegui MR; Cysticercosis Working

Group in Peru. Changes in inflammatory gene expression in brain tissue adjacent and distant to a viable cyst in a rat model for neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 27;15(4):e0009295. doi: 10.1371/journal.pntd.0009295.

79) de Lange A, Prodjinotho UF, Tomes H, Hagen J, Jacobs BA, Smith K, Horsnell W, Sikasunge C, Hockman D, Selkirk ME, Prazeres da Costa C, Raimondo JV. *Taenia* larvae possess distinct acetylcholinesterase profiles with implications for host cholinergic signalling. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Dec 21;14(12):e0008966. doi: 10.1371/journal.pntd.0008966.

**Table 01. Demographic Variables**

<b>NCC Variables</b>	<b>Total <i>n</i> = 731 (%)</b>	<b>Without NCC <i>n</i> = 689 (%)</b>	<b>With NCC <i>n</i> = 42 (%)</b>	<b>O.R. (95%IC)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Sex</b>					
Male	342 (46.8)	333 (48.3)	09 (21.4)		
Female	389 (53.2)	356 (51.7)	33 (78.6)	3.44 (1.64-7.69)	0.001
<b>Age</b>	43.98 (16.54)	43.28 (16.48)	55.35 (13.06)	-	<0.001
<b>Age at Epilepsy Onset</b>	17.03 (17.42)	16.68 (17.39)	22.88 (16.97)	-	0.025
<b>Time of Epilepsy</b>	26.94 (15.10)	26.60 (14.94)	32.46 (16.71)	-	0.015
<b>Years of School Education</b>					
≤ 4 years	326 (44.6)	302 (43.8)	24 (57.1)		
5-8 years	244 (33.4)	228 (33.1)	16 (38.1)		
9-12 years	132 (18.0)	130 (18.9)	02 (4.8)		
> 12 years	029 (4.0)	029 (4.2)	00 (0.0)	-	0.046
<b>Type of Epilepsy</b>					
Focal	630 (86.2)	590 (85.6)	40 (95.2)		
Generalized	101 (13.8)	99 (14.4)	02 (4.8)	3.45 (0.8-14.29)	0.104
<b>Controlled Seizures</b>					
Yes	405 (55.4)	385 (55.9)	20 (47.6)		
No	326 (44.6)	304 (44.1)	22 (52.4)	1.39 (0.74-2.60)	0.296

*NCC: neurocysticercosis.*

**Table 02. Demographic Variables – only patients with neuroimaging**

<b>Variables</b>	<b>NCC</b>	<b>Total <i>n</i> = 659 (%)</b>	<b>Without NCC <i>n</i> = 617 (%)</b>	<b>With NCC <i>n</i> = 42 (%)</b>	<b>O.R. (95%IC)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Sex</b>						
Male		316 (48.0)	307 (49.8)	09 (21.4)		
Female		343 (52.0)	310 (50.2)	33 (78.6)	3.64 (1.71-7.69)	<0.001
<b>Age</b>		44.33 (16.61)	43.58 (16.57)	55.35 (13.06)	-	<0.001
<b>Age at Epilepsy Onset</b>		17.90 (17.82)	17.56 (17.84)	22.88 (16.97)	-	0.061
<b>Time of Epilepsy</b>		26.43 (15.14)	26.02 (14.95)	32.46 (16.71)	-	0.008
<b>Years of School Education</b>						
≤ 4 years		301 (45.7)	277 (44.9)	24 (57.1)		
5-8 years		208 (31.5)	192 (31.1)	16 (38.1)		
9-12 years		123 (18.7)	121 (19.6)	02 (4.8)		
> 12 years		027 (4.1)	027 (4.4)	00 (0.0)	-	0.039
<b>Type of Epilepsy</b>						
Focal		584 (88.6)	544 (88.2)	40 (95.2)		
Generalized		075 (11.4)	073 (11.8)	02 (4.8)	2.70 (0.64-11.11)	0.212
<b>Controlled Seizures</b>						
Yes		356 (54.0)	336 (54.5)	20 (47.6)		
No		303 (46.0)	281 (45.5)	22 (52.4)	1.32 (0.70-2.46)	0.390

NCC: neurocysticercosis.

**Table 03. Classification of cases according to electroclinical syndromes and epilepsy etiology**

<b>Electroclinical Syndromes and Epilepsy Etiology</b>	<b>Number of Patients (%)</b>
<b>Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis</b>	93 (12.7)
<b>All other causes of epilepsy except MTLE-HS</b>	
<b>Stroke</b>	36 (4.9)
<b>Tumor</b>	27 (3.7)
<b>Malformation of cortical development</b>	2 (3.3)
<b>Juvenile Myoclonic Epilepsy</b>	29 (4.0)
<b>Vascular malformation</b>	10 (1.4)
<b>Infection except NCC</b>	45 (6.2)
<b>NCC without HS</b>	17 (2.3)
<b>Hypoxic-ischaemic encephalopathy</b>	83 (11.4)
<b>Epilepsy with GTCS alone</b>	44 (6.0)
<b>Trauma</b>	41 (5.6)
<b>Firearm lesion</b>	06 (0.8)
<b>Lennox-Gastaut</b>	12 (1.6)
<b>Other</b>	40 (5.5)
<b>Unknown</b>	224 (30.6)

*MTLE-HS: mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis; NCC: neurocysticercosis; HS: hippocampal sclerosis; GTCS: generalized tonic-clonic seizures.*

**Table 04. MTLE-HS according with Neurocysticercosis**

	<b>Total</b>	<b>Without NCC</b>	<b>With NCC</b>	<b>O.R.</b>	<b><i>p</i></b>
<b>All Cases = 731 patients</b>					
<b>MTLE-HS</b>	93 (12.7)	68 (73.1)	25 (26.9)		
<b>Other</b>	638 (87.3)	621 (97.3)	17 (2.7)	14.29 (7.13-33.33)	<0.0001
<b>Only Cases with Neuroimaging = 659 patients</b>					
<b>MTLE-HS</b>	93 (14.1)	68 (73.1)	25 (26.9)		
<b>Other</b>	566 (85.9)	549 (97.0)	17 (3.0)	11.90 (6.10-23.26)	<0.0001

*MTLE-HS: mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis; NCC: neurocysticercosis.*



**Figure 01. Distribution of Electroclinical Syndromes and Epilepsy Etiology**

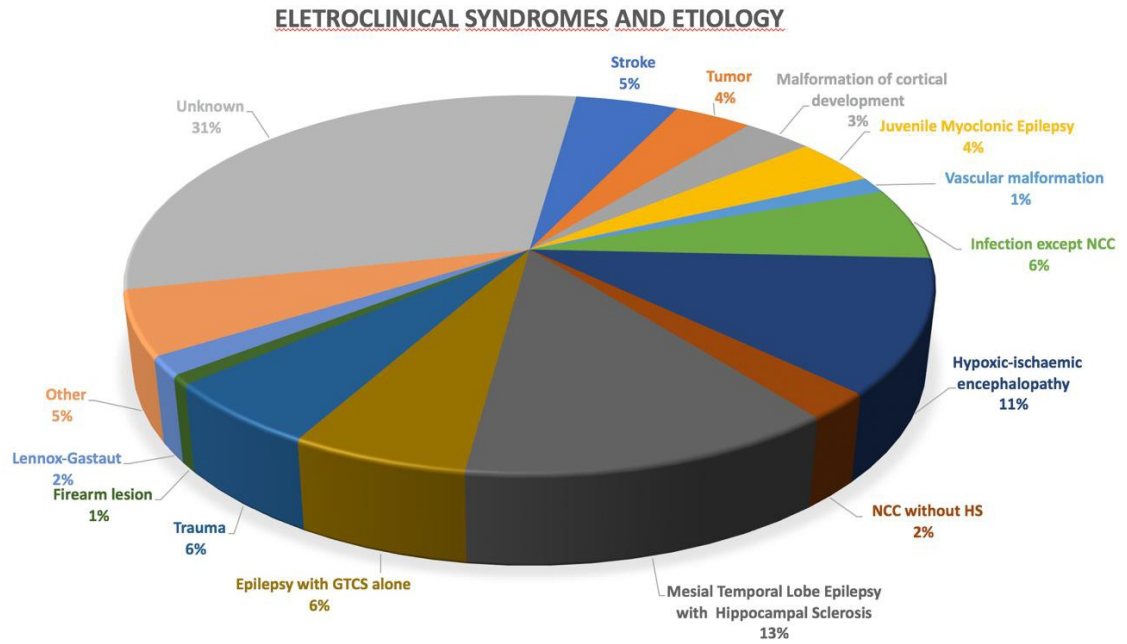
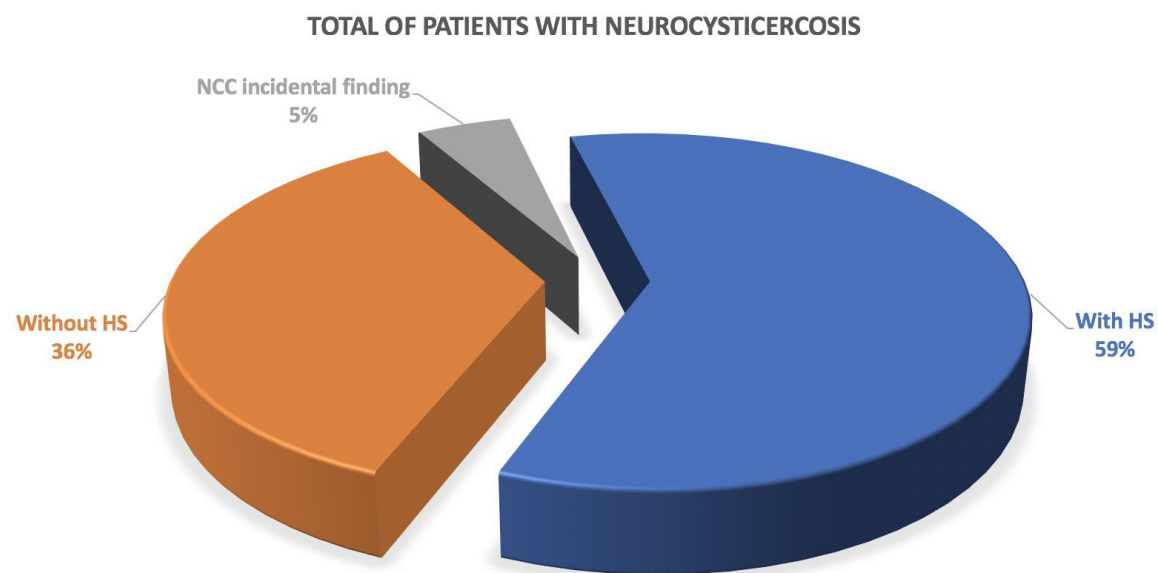


Figure 02. Distribution of patients with neurocysticercosis



## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epilepsia é uma condição heterogênea com diversas etiologias subjacentes e sua incidência é maior em países em desenvolvimento. Dentro das epilepsias focais, apesar da ELTM-EH ser a mais estudada, os mecanismos envolvidos na sua patogênese permanecem ainda não completamente elucidados. Acredita-se que esses pacientes desenvolvam danos no hipocampo após lesões neurológicas, conhecidas como IPIs. A neurocisticercose, uma infecção parasitária com alta prevalência em determinadas regiões brasileiras, é uma causa comum e evitável de epilepsia e frequentemente é encontrada em pacientes com ELTM-EH.

Nesta tese, buscamos compreender os processos de epileptogênese associados a neurocisticercose, sua prevalência e a associação com a ELTM-EH. A importância desse estudo reside no fato dessas serem as principais formas de epilepsia focal em adultos.

Em nossa coorte de 731 pacientes, a NCC foi encontrada em 42 pacientes. Foram reconhecidos pelos menos três cenários distintos da relação entre NCC com o desenvolvimento das crises epiléticas. No primeiro, em um número pequeno de pacientes, a epilepsia estava relacionada diretamente a zona lesional da neurocisticercose. No segundo, outras formas de epilepsia foram encontradas em pacientes com NCC, sendo a epilepsia nesses pacientes não relacionada a lesão pelo cisticerco. E, no terceiro cenário, a NCC foi identificada em pacientes com ELTM-EH. Este último grupo, responsável por uma parcela significativa dos pacientes com NCC avaliados.

Conforme descrito acima, observamos uma alta prevalência de NCC em pacientes com ELTM-EH. A NCC foi mais prevalente em mulheres com ELTM-EH do que em homens, possivelmente relacionado ao fato de as mulheres serem mais propensas a desenvolver mecanismos inflamatórios relacionados às lesões pelo cisticerco no SNC. Acredita-se que esses mecanismos possam estar relacionados ao desenvolvimento de EH em alguns pacientes e, consequentemente, levando à ELTM-EH.

Nós reconhecemos que nosso estudo tem limitações. É um estudo retrospectivo no qual incluímos uma coorte de pacientes com epilepsia de um hospital de referência e, portanto, foi analisado um grupo selecionado. Também, não podemos através do nosso

estudo, estabelecer uma relação de causa-efeito entre a NCC e o desenvolvimento da ELTM-EH. O estudo ideal seria um estudo prospectivo em uma população endêmica para NCC e observar o eventual desenvolvimento de ELTM-EH, entretanto, a realização de tais estudos é limitada pela existência de tratamentos eficazes para NCC, que podem prevenir o desenvolvimento de epilepsia nesses casos.

É importante ressaltar que o nosso trabalho foi realizado em um grupo de pacientes nunca estudado para esses aspectos e que foi possível observar particularidades interessantes desses pacientes, como por exemplo, a alta prevalência da associação de NCC e ELTM-EH, principalmente em mulheres.

Com uma melhor compreensão da epileptogênese associada à NCC e do desenvolvimento da ELTM-EH, surge a esperança de novas estratégias de diagnóstico, acompanhamento e tratamento, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

## **9. ANEXOS E/OU APÊNDICES**

### **9.1 Trabalho – Relato de Caso de Neurocisticercose Racemosa**

#### **Racemose Neurocysticercosis**

Thais Leite Secchi (1,2)

Marco Antonnio Rocha dos Santos (1,2)

Juliana Ávila Duarte (1,3)

Jonas Alex Morales Saute (1,2)

Marino Muxfeldt Bianchin (1,2,4)

(1) Graduate Program in Medical Science – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. – Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

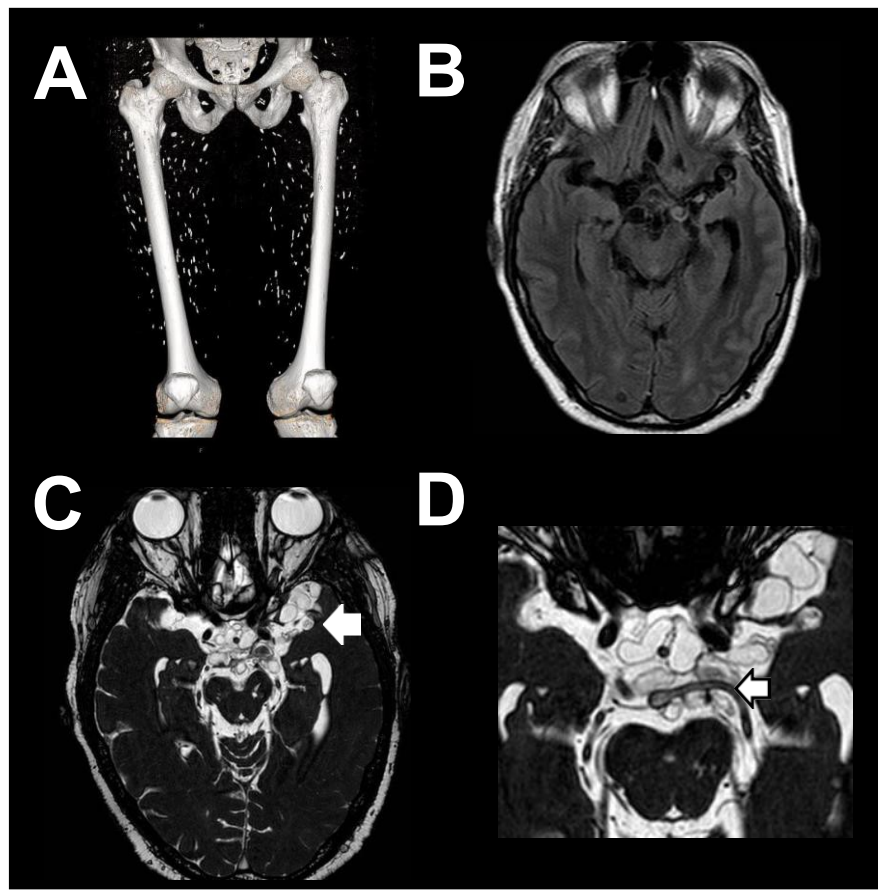
(2) Division of Neurology - Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

(3) Division of Radiology - Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

(4) B.R.A.I.N. - Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

A 54 year-old man came to the emergency unit of our hospital emergency due to headache, visual blurring, vomiting and seizures. Neurological examination disclosed optic disc swelling. Routine blood tests were normal. An electroencephalogram showed acute waves in the temporo-parietal region. A brain CT-scan revealed parenchymal calcifications typical of neurocysticercosis and a CT-scan of the lower limbs revealed calcified cysticerci in the thigh muscles. A brain MRI revealed ventricular enlargement and T2 hyperintense cystic lesions in the subarachnoid space. The patient was from an area endemic for neurocysticercosis. He was treated with albendazole (800 mg/day), praziquantel (50 mg/kg/day), dexamethasone (0.2 mg/kg/day) for 30 days, with improvement of symptoms. Carbamazepine (200 mg TID) controlled the seizures.

Neurocysticercosis is an infection with the larval form of *Tenia solium*. It is one of the most frequent parasitic infections of the central nervous system, being present in several developing regions of the world and being endemic in South America, Africa and Asia. Neurocysticercosis can also be seen in developed countries. Neurocysticercosis can cause headache and epilepsy. In this patient, the diagnosis of racemose neurocysticercosis was supported by characteristic extraparenchymal cysts on MRI and hydrocephalus. The presence of multiple brain parenchyma calcifications further supported the diagnosis. Recent advances in neuroimaging are permitting a more precise diagnosis of neurocysticercosis and its complications. We report here a patient with clinical signs and symptoms of neurocysticercosis with some elucidative neuroimaging pictures. Balanced steady-state free precession (bSSFP) MRI can be used in the evaluation of neural structures within the intracranial cerebrospinal fluid, due to the high signal-to-noise ratio, spatial resolution, and contrast resolution. Commercial names for bSSFP methods include TrueFISP, FIESTA, Balanced-FFE, BASG or True SSFP. In our view, bSSFP MRI can improve the diagnosis of sub-arachnoid forms of neurocysticercosis.



A) A CT-scan of the lower limbs showing a large number of calcified cysticerci in the thigh muscles. B) Axial T2-weighted FLAIR brain MRI showing hyperintense cystic lesions in the subarachnoid space. C) Balanced Steady-state Free Precession MRI showing the same cystic lesions in the perimesencephalic cisternae, with greater definition due to this technic (white arrow). D) Detail view from cystic lesions in the subarachnoid space showing its relationship with a vascular structure (white arrow).

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No.	Recommendation	Page No.
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	40-42
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	41-42
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	43
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	43
<b>Methods</b>			44-45
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	

Continued on next page



Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	44-45
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses	44-45
<b>Results</b>			<b>45-46</b>
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	

Continued on next page

Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		<b>46-50</b>
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based